

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Patent number: JP2000072675
Publication date: 2000-03-07
Inventor: UKITA TATSUZO; OMORI KENJI; IKEO TOMIHIRO
Applicant: TANABE SEIYAKU CO
Classification:
- **International:** A61K31/47; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/535;
A61K31/54; C07D217/26; C07D401/04; C07D401/06;
C07D401/10; C07D401/12; C07D405/04; C07D405/06;
C07D405/12; C07D409/12; C07D413/04; C07D491/056
- **European:**
Application number: JP19980240446 19980826
Priority number(s): JP19980240446 19980826

Report a data error here

Abstract of JP2000072675

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical composition having excellent cGMP- specific phosphodiesterase inhibitory activity (PDE V-inhibiting activity) by compounding a specific isoquinoline derivative. **SOLUTION:** This pharmaceutical composition contains a compound of formula I rings A and B are each a (substituted) benzene ring; R1 is H, a (substituted) lower alkyl, a (substituted) lower cycloalkyl, a (substituted) aryl, a (substituted) heterocyclic group or a (substituted) amino; R2 is a group of the formula: COOR3 (R3 is H or an ester residue) or the formula: CON(R4)(R5) [the group expressed by N(R4)(R5) is a (substituted) nitrogen-containing aliphatic heterocyclic group or a (substituted) amino group]] [e.g. 6-methoxy-3-methoxycarbonyl-2- morpholino-7-(4-pyridylmethyloxy)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1(2H)-iso quinoline]. The compound of formula I is obtained by reacting an isocoumarin derivative of formula II with an amine compound of the formula: R1NH2.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-72675

(P2000-72675A)

(43) 公開日 平成12年3月7日 (2000.3.7)

(51) Int.Cl. ¹	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/47	A E D	A 6 1 K 31/47	A E D 4 C 0 3 4
	A B X		A B X 4 C 0 6 3
	A C D		A C D 4 C 0 8 6
31/495	A B U	31/495	A B U
31/535	A B S	31/535	A B S
審査請求 未請求 請求項の数33 O L (全 148 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-240446

(22) 出願日 平成10年8月26日 (1998.8.26)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 浮田 辰三

兵庫県神戸市東灘区向洋町中6丁目6番

611の202

(72) 発明者 大森 謙司

埼玉県浦和市元町1丁目16番6号

(72) 発明者 池尾 富弘

埼玉県大宮市日進町3丁目286番13号

(74) 代理人 100076923

弁理士 箕浦 繁夫

最終頁に続く

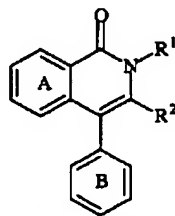
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】優れたPDE V阻害作用を有するイソキノリノン誘導体を有効成分とする医薬組成物を提供するものである。

【解決手段】 一般式〔I〕

【化1】



〔I〕

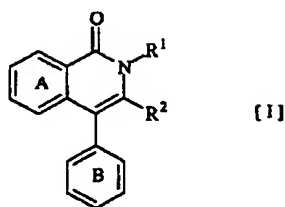
(式中、環A及び環Bは同一または異なって置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹ は(1)水素原子、(2)置換もしくは非置換低級アルキル基、(3)置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、(4)置換もしくは非置換アリール基、(5)置換もしくは非置換複素環式基、または(6)モノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R²は式：-COOR³または式：-CON

(R⁴) (R⁵) で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N (R⁴) (R⁵) で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。) で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分とする医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕

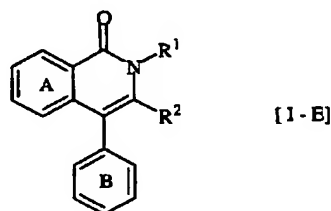
【化1】



(式中、環A及び環Bは同一または異なって置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は(1)水素原子、(2)置換もしくは非置換低級アルキル基、(3)置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、(4)置換もしくは非置換アリール基、(5)置換もしくは非置換複素環式基、または(6)モノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R²は式： $-\text{COOR}^3$ または式： $-\text{CON}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 一般式〔I-E〕

【化2】



(式中、環A及び環Bは同一または異なって置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は(1)水素原子、(2)置換もしくは非置換低級アルキル基、(3)置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、(4)置換もしくは非置換アリール基、(5)置換もしくは非置換複素環式基、または(6)モノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R²は式： $-\text{COOR}^3$ または式： $-\text{CON}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。但し、R¹が水素原子または置換もしくは非置換低級アルキル基である場合には、環A及び環Bの少なくとも一方が2個以上の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項3】 エステル残基R³が低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基またはアリール低

級アルキル基であり、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ で示される基がヒドロキシ低級アルキル基置換ピペラジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、イミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基またはモノもしくはジ低級アルキルアミノ基である請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項4】 環A及び環Bが、同一または異なる1〜4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A及び環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $\text{R}^6-(\text{CO})_n-\text{O}-$ で示される基であって、R⁶は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、nは0または1である請求項1または2記載の医薬組成物。

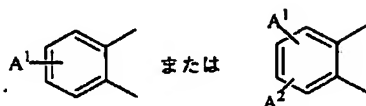
【請求項5】 環Aが、同一または異なる1〜4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $\text{R}^6-(\text{CO})_n-\text{O}-$ で示される基であって、R⁶は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、nは0または1であり、環Bが、同一または異なる1〜4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルキレンジオキシ基から選ばれる基である請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項6】 環Aが、同一または異なる1〜4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基または式： $\text{R}^6-(\text{CO})_n-\text{O}-$ で示される基であって、R⁶は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基または置換もしくは非置換複素環式基であり、nは0または1であり、環Bが、同一または異なる1〜4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基であり、R¹が水素原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換複素環式基、またはモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基であり、R²が式： $-\text{COOR}^3$ で示される基であり、R³が水素原子または

低級アルキル基である請求項1または2記載の医薬組成物。

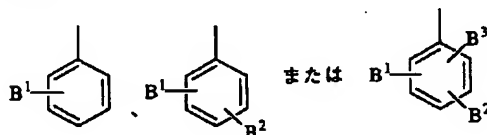
【請求項7】 環Aが、式：

【化3】



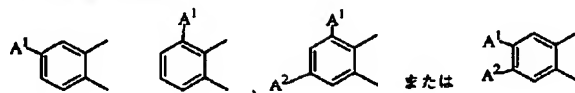
(式中、 A^1 及び A^2 は、同一または異なって、水素原子、保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基及び式： $R^6-(CO)_n-O-$ で示される基から選ばれる基、または A^1 及び A^2 は互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基を表す。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化4】



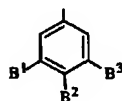
(式中、 B^1 、 B^2 及び B^3 は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基または B^1 、 B^2 及び B^3 は、1つが水素であり、2つが互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基を表す。)で示されるベンゼン環である請求項5記載の医薬組成物。

【請求項8】 R^6 が、(1)水酸基置換低級アルキル



で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化6】



で示されるベンゼン環である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項10】 A^1 及び A^2 が同一または異なって、保護されていてもよい水酸基；低級アルキレンジオキシフェニル基、ベンズイミダゾリル基、低級アルキル基置換イミダゾリル基、シアノ基、カルボキシ基、ビリジル基、N-オキシビリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたビリジル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、ビリミジニル基、ピラジニル基、キナゾリル基、フタラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、ピペリジル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、低級アルキル基及び低級ア

基、低級アルキル基、オキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい5~10員単環もしくは二環式複素環式基；低級アルキレンジオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルピペラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい6~10員単環式もしくは二環式アリール基；シアノ基；カルボキシ基；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；低級アルコキシ基；水酸基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；シクロ低級アルキル基；及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2)低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい5~10員単環もしくは二環式複素環式基である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】 環Aが式：

【化5】

ルコキシカルボニル基で置換されたピロリル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたフェニル基、カルボキシ基置換フェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、ベンゾイル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、ナフチル基、モノもしくはジハロゲノフェニル基、カルバモイル基置換フェニル基、スルファモイル基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、ピフェニル基、ハロゲン原子及びニトロ基で置換されたフェニル基、モノ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、ジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルキルピペラジノカルボニル基置換フェニル基及び低級アルキル基置換フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；ハロゲン原子；低級アルキル基；シク

ロ低級アルコキシ基; ビリジルオキシ基; 低級アルケニルオキシ基; モルホリノカルボニルオキシ基; 低級アルキル基置換ビペラジニルカルボニルオキシ基; 低級アルキル基及びニトロ基で置換されたピロリルカルボニルオキシ基; ピロリルカルボニルオキシ基; モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基; 低級アルキル基置換フェニルスルホニルオキシ基; 及びベンゾイルオキシ基から選ばれる基、又はA¹及びA²は互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基である請求項7、8または9いずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項11】 R¹が(1)水素原子、(2)ピペリジル基、ビリジル基、イミダゾリル基、低級アルキル基置換ピペリジル基、フリル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロビリジル基、ビペラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ビペラジニル基、シクロ低級アルキル基、フェニル基、低級アルキレンジオキシフェニル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、水酸基置換低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基及びビリジカルボニルオキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(3)低級アルコキシカルボニル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、(4)ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ビリジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシ基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲン低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシ基置換低級アルコキシ基、ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる基で置換されていてもよく、かつ一部が飽和していてもよい単環、二環もしくは三環式の6～14員アリール基、(5)水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、低級アルコ

キシ基、保護されていてもよいアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよく、かつ一部が飽和していてもよい単環もしくは二環式の5～12員複素環式基、(6)アミノ基の保護基、ビリジル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基及びトリハロゲン低級アルカノイル基から選ばれる基でモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】 単環、二環もしくは三環式の6～14員アリール基がフェニル基、インダニル基、フルオレニル基またはナフチル基であり、単環もしくは二環式の5～12員複素環式基がビペラジニル基、ピラニル基、モルホリノ基、インダゾリル基、ピロリジニル基、インドリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラジニル基、ビリジル基、チオモルホリノ基、ピロリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、イソオキサゾリル基またはピペリジル基である請求項11記載の医薬組成物。

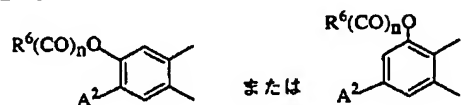
【請求項13】 A¹及びA²が、同一または異なって、保護された水酸基、低級アルコキシ基、ビリジル低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ビリジル低級アルコキシ基、N-オキソビリジル低級アルコキシ基、ピラジニル低級アルコキシ基、キノリル低級アルコキシ基、アミノ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基及びイソキノリル低級アルコキシ基から選ばれる基であり、B¹、B²及びB³が、同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいビリジル基及びモルホリノ基から選ばれる基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基またはフェニル低級アルコキシカルボニル基である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項14】 A¹がフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ビリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたビリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、キノリル基、フリル基、カルボキシ基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、低級アルキルアミノ

基で置換されたフェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基置換フェニル基、(4-低級アルキルピペラジニル)カルボニル基置換フェニル基およびN-オキソピリジリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、 A^2 が低級アルコキシ基であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、 R^1 が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、 R^2 が低級アルコキシカルボニル基である請求項9記載の医薬組成物。

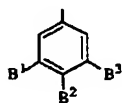
【請求項15】 環Aが、式：

【化7】



で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化8】



で示されるベンゼン環である請求項7記載の医薬組成物。

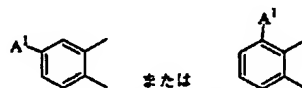
【請求項16】 R^6 が、(1)低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル基；ヒドロキシ低級アルキルで置換されていてもよいピリジリル基；N-オキソピリジリル基；ピラジニル基；ピペラジニル基；チエニル基；カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいフェニル基；ナフチル基；キノリル基；イソキノリル基；ベンズイミダゾリル基；及びシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2)低級アルキル基及びニトロ基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル基であり、 A^2 が、水素原子または低級アルコキシ基であり、 R^1 がフェニル基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基及びモルホリノ基から選ばれる基であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 が、同一又は異なって、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる基であり、 n が0または1である請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】 A^1 がフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ピリジリル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジリル基、水酸基置換低級アルキル基で置換され

たフェニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、キノリル基、フリル基、カルボキシル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基置換フェニル基、(4-低級アルキルピペラジニル)カルボニル基置換フェニル基およびN-オキソピリジリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、 A^2 が水素原子又は低級アルコキシ基であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、 R^1 が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、 R^2 が低級アルコキシカルボニル基であり、 n が0または1である請求項15記載の医薬組成物。

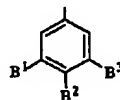
【請求項18】 環Aが、式：

【化9】



で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化10】

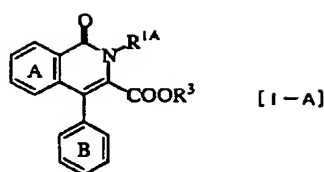


で示されるベンゼン環であり、 A^1 が、保護されていてもよい水酸基またはピリジリル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジリル基、N-オキソピリジリル基、ピラジニル基、アミノ基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルコキシ基置換フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基、イソキノリル基およびキノリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 が、同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、 R^1 が、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項19】 R^2 が低級アルコキシカルボニル基である請求項16または18記載の医薬組成物。

【請求項20】 一般式〔I-A〕

【化11】



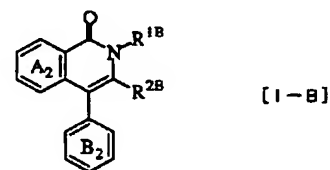
(式中、環Aおよび環Bは同一または異なって、置換もしくは非置換ベンゼン環、 R^{1A} は置換もしくは非置換アリール基または置換もしくは非置換複素環式基、 R^3 は水素原子またはエステル残基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項21】 環Aおよび環Bが1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該置換基は (i) 水酸基; (ii) ハロゲン原子; (iii) 低級アルキル基; (iv) シクロ低級アルコキシ基; (v) 低級アルキレンジオキシ基; (vi) 低級アルコキシ基; (vii) ニトロ基、ハロゲン原子、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基および水酸基置換低級アルキル基からなる群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基、水酸基、ベンジル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基およびナフチル基からなる群より選ばれる基で置換された低級アルコキシ基; および (viii) 窒素原子、酸素原子および硫黄原子よりなる群より選ばれる1～4個の異項原子を有する5～10員複素環式基置換低級アルコキシ基 (当該複素環式基はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ニトロ基およびオキソ基からなる群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい)、 R^{1A} が保護されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲン低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ (低級アルキルスルホニル) アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、低級アルキル基およびアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級ア

ルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基からなる群より選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいフェニル基; または窒素原子、酸素原子および硫黄原子よりなる群より選ばれる1～4個の異項原子を有する5～10員複素環式基 (当該複素環式基は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル置換低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基およびカルバモイル基からなる群より選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい)、および R^3 が水素原子または低級アルキル基である請求項20記載の医薬組成物。

【請求項22】 一般式 [I-B]

【化12】



(式中、環 A_2 及び環 B_2 は、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環 A_2 及び環 B_2 上の置換基が、ホルミル基で保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基又は式: $R^{6B} - (CO)_n - O -$ で示される基 (R^{6B} は、(1) 水酸基置換低級アルキル基、低級アルキル基、オキソ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピベリジリル基、ピベラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリニル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基; フェニル基又はナフチル基 (これらの基は、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれる基で保護されていてもよいアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、フェニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルピベラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基並びに低級アルキル基から選ばれる同一または異

なる1~4個の基で置換されていてもよい) ; シアノ基; カルボキシル基; モノもしくはジ低級アルキルアミノ基; 低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基; 低級アルコキシ基; 水酸基; カルバモイル基; 低級アルコキシカルボニル基; シクロ低級アルキル基; 及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2) 低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基; (3) シクロ低級アルキル基;

(4) 低級アルケニル基; 或いは(5) 低級アルキル基置換フェニルスルホニル基、 n は0または1、 R^{18} は(i) 水素原子、(ii) ピペリジル基; ピリジル基; イミダゾリル基; 低級アルキル基置換ピペリジル基; フリル基; モルホリノ基; テトラヒドロフリル基; 低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基; ピペラジニル基; 低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基; シクロ低級アルキル基; フェニル基; 低級アルケレンジオキシフェニル基; 低級アルコキシカルボニル基; 水酸基; 水酸基置換低級アルコキシ基; カルボキシル基; 低級アルコキシ基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基; カルバモイル基; ジ低級アルキルアミノ基; 及びピリジルカルボニルオキシ基から選ばれる同一または異なる1~3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(iii) ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基; 低級アルコキシカルボニル基; 水酸基; カルボキシル基; 低級アルキル基; 低級アルコキシ基; 及び水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1~3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、(iv) ハロゲン原子; モノもしくはジ低級アルキルアミノ基; モルホリノ基; 低級アルキル基置換ピリミジニル基; 低級アルキル基置換ピラゾリル基; 水酸基置換低級アルキル基; ベンジルオキシカル

ボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基; 低級アルカノイル基置換アミノ基; 低級アルコキシ基; 低級アルキル基; ベンジル基、フェネチル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基又はベンゾイル基で保護されていてもよい水酸基; カルボキシル基置換低級アルキル基; 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基; 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基; カルバモイル基; カルボキシル基; 低級アルキルチオ基; 低級アルコキシカルボニル基; ニトロ基; トリハロゲン低級アルキル基; モルホリノカルボニル基; カルボキシル基置換低級アルコキシ基; ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基; モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基; スルファモイル基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれるいずれか1つの保護基、及び低級アルキル基で置換されたアミノ基; 低級アルケレンジオキシ基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基; 低級アルキルスルフィニル基; 及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基、(v) 水酸基; ハロゲン原子; 低級アルキル基; フェニル基置換低級アルキル基; 水酸基置換低級アルキル基; オキソ基; 低級アルコキシ基; ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基; モノもしくはジ低級アルキルアミノ基; フェニル低級アルコキシカルボニル基; 低級アルコキシカルボニル基; カルボキシル基; 及びカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい5~12員複素単環式基もしくは二環式基、または(vi) ベンジルオキシカルボニル基、4-メト

キシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、ピリジル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基又はトリハロゲノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる基でモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R^{2B}は式：-COOR^{3B}または式：-CON(R^{4B})(R^{5B})で示される基であり、R^{3B}が水素原子、低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基、-N(R^{4B})(R^{5B})で示される基がヒドロキシ低級アルキル基置換ピペラジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、イミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表す。但し、R^{1B}が水素原子または上記(iii)で定義される置換基で置換されていてもよい低級アルキル基である場合には、環A₂及び環B₂の少なくとも一方が2個以上の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である。)で示されるイソキノリン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項23】 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリン、
6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリンもしくは、
6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリン、またはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項24】 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェ

ニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(3-アミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(2, 5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,

5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-
 7-(2-ビリジルメチルオキシ) - 1(2H) - イソ
 キノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-ブromo-3,
 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-
 7-(3-ビリジルメチルオキシ) - 1(2H) - イソ
 キノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-ブromo-3,
 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-
 7-(4-ビリジルメチルオキシ) - 1(2H) - イソ
 キノリノン、
 7-(3-アミノベンジルオキシ) - 2-(4-アミノ
 フェニル) - 4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフ
 ェニル) - 3-メトキシカルボニル-1(2H) - イソ
 キノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-クロロ-3,
 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-
 7-(2-ビリジルメチルオキシ) - 1(2H) - イソ
 キノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-クロロ-3,
 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-
 7-(3-ビリジルメチルオキシ) - 1(2H) - イソ
 キノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 7-(3-ジメチルアミ
 ノベンジルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-
 (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1(2H) - イ
 ソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 3-メトキシカルボニル
 -7-ピラジニルメチルオキシ-4-(3, 4, 5-トリ
 メトキシフェニル) - 1(2H) - イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-クロロ-3,
 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-
 7-(4-ビリジルメチルオキシ) - 1(2H) - イソ
 キノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 7-(3, 5-ジアミノ
 ベンジルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-
 (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1(2H) - イ
 ソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 7-(6-ヒドロキシメ
 チル-2-ビリジルメチルオキシ) - 3-メトキシカル
 ボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -
 1(2H) - イソキノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 7-(4-カルボキシベ
 ンジルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-(3,
 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1(2H) - イソキ
 ノリノン、
 2-(4-アミノフェニル) - 7-(3-カルボキシベ
 ンジルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-(3,
 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1(2H) - イソキ
 ノリノン、

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[4-(4-メチルピペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[3-(4-メチルピペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-メチルアミノベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ビリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-ピラジニルメチルオキシ-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、
2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-

7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジアミノベンジルオキシ)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン、

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ビリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン、

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(3-メチルアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン、

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンもしくは、

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピラジニルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン、またはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項25】 2-(4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンまたはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項26】 6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンまたはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項27】 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンまたはそれらの薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項28】 PDE V阻害薬である請求項1~27記載の医薬組成物。

【請求項29】 慢性心不全、狭心症、陰茎勃起不全、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化症又はPTCA後再狭窄の予防・治療剤である請求項1~27記載の医薬組成物。

【請求項30】 A¹がフェニル基、ビリジル基および水酸基置換低級アルキル基で置換されたビリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が

保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、狭心症又は高血圧症の予防・治療剤である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項31】 A¹がビリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたビリジル基およびピラジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、陰茎勃起不全予防・治療剤である請求項18記載の医薬組成物。

【請求項32】 A¹が低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、ビリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたビリジル基または保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基およびチオモルホリノ基から選ばれる基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、慢性心不全又は肺高血圧症の予防・治療剤である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項33】 A¹およびA²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、低級アルコキシ基であり、R¹がフェニル基または低級アルキル基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、動脈硬化症又はPTCA後再狭窄の予防・治療剤である請求項9記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 一般に、細胞内セカンドメッセンジャーであるcGMPは、生体内の組織に広く分布するホスホジエステラーゼ(PDE)により分解され不活性化されるが、該PDE活性を阻害すると、細胞内のcGMPの濃度が上昇し、その結果、種々の薬理作用、例えば、血管平滑筋弛緩作用、気管支平滑筋弛緩作用等が発現することが知られている。

【0003】 また、このようなcGMP特異的PDE阻害薬(即ち、PDE V阻害薬)は、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用等を示す〔C. D. Nicholsonら、トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス、第12巻、第19頁(1991)(Trends in Pharmacological Scie

nces)〕ことから、PDE V阻害薬は、気管支喘息、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症及び心不全などの治療薬として有用であると考えられている。

【0004】また、近年上記のようなPDE V阻害作用を有する縮合ピリダジン系化合物等が、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性及び急性心不全、肺高血圧症等の予防・治療に有用であることが知られている(特開平8-225541号等)。更に、PDE V阻害作用を有する1-[4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジン(一般名;シルデナフィル(SILDENAFIL))が陰茎勃起不全等の疾患の治療に有用であることも報告されている(Boole 11 Mら, ジャーナル・オブ・ウロロジー, 第155巻, 第5号, 第495A頁(1996)(Journal of Urology.), Terrett N Kら, バイオオルガニック・アンド・メディカル・ケミストリー・レターズ, 第6巻, 第15号, 第1819-24頁(1996)(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)及びBallard S Aら, プリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー, 第118巻, 第153頁(1996)(British Journal of Pharmacology)〕。

【0005】

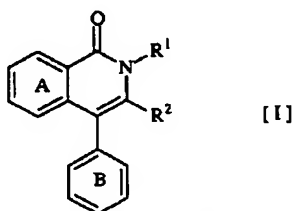
【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れたcGMP特異的ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害作用[PDE V阻害作用]を有する新規イソキノリノン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物に関するものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

【0007】

〔化13〕



【0008】(式中、環A及び環Bは同一または異なって置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は(1)水素原子、(2)置換もしくは非置換低級アルキル基、(3)置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、(4)置換もしくは非置換アリール基、(5)置換もしくは非置換複素環式基、または(6)モノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R²は式: -COOR³または式: -

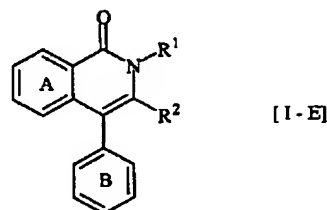
CON(R⁴)(R⁵)で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N(R⁴)(R⁵)で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分としては、化合物〔I〕のうち、一般式〔I-E〕

【0010】

〔化14〕



【0011】(式中、環A及び環Bは同一または異なって置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は(1)水素原子、(2)置換もしくは非置換低級アルキル基、(3)置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、(4)置換もしくは非置換アリール基、(5)置換もしくは非置換複素環式基、または(6)モノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R²は式: -COOR³または式: -CON(R⁴)(R⁵)で示される基であり、R³が水素原子またはエステル残基、-N(R⁴)(R⁵)で示される基が置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。但し、R¹が水素原子または置換もしくは非置換低級アルキル基である場合には、環A及び環Bの少なくとも一方が2個以上の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である。)で示されるイソキノリノン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩が好ましい。

【0012】化合物〔I〕において、式: -COOR³で示される基としては、R³が水素原子またはベンジル基、ニトロベンジル基、保護されていてもよいアミノベンジル基、低級アルコキシベンジル基等のアリール低級アルキル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の低級アルキル基、シクロペンチル基等のシクロ低級アルキル基、あるいはトリメチルシリルメチル基、tert-ブチルジメチルシリルメチル基等のトリ低級アルキルシリル低級アルキル基の如きエステル残基であるものが挙げられる。基R²が式: -CON(R⁴)(R⁵)

で示される基である場合、-N(R⁴)(R⁵)で示される基としては、例えば、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペラジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基の如き置換もしくは非置換含窒素5~6員脂肪族複素環式基、またはイミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミ

ノ基、アミノ基の如き置換もしくは非置換アミノ基が挙げられる。

【0013】本発明の有効成分である化合物〔I〕の環A及び環Bとしては、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該環A及び環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基であって、 R^6 は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、 n は0または1であるベンゼン環が挙げられる。

【0014】より具体的には、本発明の有効成分である化合物〔I〕の環Aとしては、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該環A上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基であって、 R^6 が置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、 n は0または1であるベンゼン環が挙げられる。また環Bとしては、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルキレンジオキシ基であるベンゼン環が挙げられる。

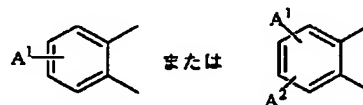
【0015】本発明の有効成分である化合物〔I〕において、環Aが、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環A上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基または式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基であって、 R^6 は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基または置換もしくは非置換複素環式基であり、 n は0または1であり、環Bが、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環B上の置換基が、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基であり、 R^1 が水素原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換複素環式基、またはモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基であり、 R^2 が式： $-COO$

R^3 で示される基であり、 R^3 が水素原子または低級アルキル基である化合物が挙げられる。

【0016】本発明の有効成分である化合物〔I〕における環A及び環Bの好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0017】

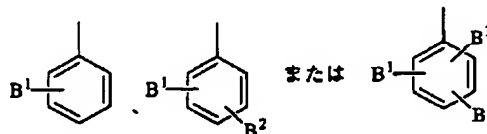
【化15】



【0018】(式中、 A^1 及び A^2 は、同一または異なって、水素原子、保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基及び式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基から選ばれる基、または A^1 及び A^2 は互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基を表す。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0019】

【化16】

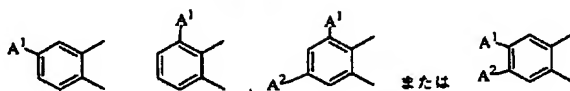


【0020】(式中、 B^1 、 B^2 及び B^3 は、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基又は B^1 、 B^2 及び B^3 は、1つが水素であり、2つが互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基を表す。)で示されるベンゼン環である化合物が挙げられる。

【0021】環A及び/または環Bが、式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される置換基を有する場合、かかる基 R^6 の具体例としては、(1)水酸基置換低級アルキル基、低級アルキル基、オキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい5～10員単環もしくは二環式複素環式基；低級アルキレンジオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルピペラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい6～10員単環式もしくは二環式アリール基；シアノ基；カルボキシ基；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；低級アルコキシ基；水酸基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル

基；シクロ低級アルキル基；及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されているもよい低級アルキル基、または(2)低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されているよい5～10員単環もしくは二環式複素環式基が挙げられる。

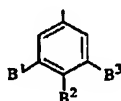
【0022】また当該6～10員単環式もしくは二環式アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基



【0025】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0026】

【化18】

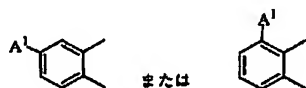


【0027】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環である化合物(以下、化合物【I-C】と称する)が挙げられる。

【0028】また、環A及び環Bのうち、更に好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0029】

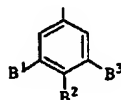
【化19】



【0030】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0031】

【化20】



【0032】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環である化合物(以下、化合物【I-D】と称する)が挙げられる。

【0033】上記の環A上の置換基(A¹及びA²)の具体例としては、保護されていてもよい水酸基；低級アルキレンジオキシフェニル基、ベンズイミダゾリル基、低級アルキル基置換イミダゾリル基、シアノ基、カルボキシ基、ピリジル基、N-オキソピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基、ピロリジニ

等が挙げられ、5～10員単環もしくは二環式複素環式基としては、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ヒペリジル基、ヒペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基、フトラジニル基等が挙げられる。

【0023】本発明の有効成分である化合物【I】のより好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0024】

【化17】

ル基、イソキノリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、キナゾリル基、フトラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ヒペリジル基、ヒペリジル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基で置換されたピロリル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたフェニル基、カルボキシ基置換フェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、ベンゾイル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、ナフチル基、モノもしくはジハロゲノフェニル基、カルバモイル基置換フェニル基、スルファモイル基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、ビフェニル基、ハロゲン原子及びニトロ基でジ置換されたフェニル基、モノ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、ジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルキルヒペラジノカルボニル基置換フェニル基及び低級アルキル基置換フェニル基から選ばれる基で置換されているもよい低級アルコキシ基；ハロゲン原子；低級アルキル基；シクロ低級アルコキシ基；ピリジルオキシ基；低級アルケニルオキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；低級アルキル基置換ヒペラジニルカルボニルオキシ基；低級アルキル基及びニトロ基で置換されたピロリルカルボニルオキシ基；ピロリルカルボニルオキシ基；モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基；低級アルキル基置換フェニルスルホニルオキシ基；ベンゾイルオキシ基；またはA¹及びA²は互いに末端で結合してなる低級アルキレンジオキシ基等が挙げられる。

【0034】化合物【I】のR¹が置換もしくは非置換アリール基である場合、当該アリール基としては、一部が飽和していてもよい単環、二環もしくは三環式の6～

14員アリアル基が挙げられる。単環式アリアル基としてはフェニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。二環式アリアル基としてはナフチル基、インデニル基、インダニル基、アズレニル基等が挙げられる。また、三環式アリアル基としてはフルオレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等が挙げられる。

【0035】化合物〔I〕におけるR¹が置換もしくは非置換複素環式基である場合、当該複素環式基としては、一部が飽和していてもよい単環式または二環式の5～12員の複素環式基が挙げられ、具体的には、一部が飽和していてもよい単環式または二環式の5～12員芳香族複素環式基あるいは単環もしくは二環式の5～12員脂肪族複素環式基が挙げられる。

【0036】単環式または二環式の5～12員芳香族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む単環もしくは二環式の5～10員芳香族複素環式基であるものが好ましく、例えば、ピラニル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、ピラゾリル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、チエノピリミジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイミダゾリル基及びこれらの一部が飽和している基等が挙げられる。

【0037】単環もしくは二環式の5～12員の脂肪族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む単環式5～10員脂肪族複素環式基であるものが好ましく、例えばピペラジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピラゾリジニル基、キヌクリジニル基、チオモルホリノ基、モルホリノ基、ヘキサヒドロピリミジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基またはジオキサニル基等が挙げられる。

【0038】化合物〔I〕のR¹における低級アルキル基上の置換基としては、例えば、ピペリジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、低級アルキル基置換ピペリジニル基、フリル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジニル基、ピペラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基、シクロ低級アルキル基、フェニル基、低級アルキレンジオキシフェニル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、水酸基置換低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基、ピリジニルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

【0039】また、R¹における低級アルキル基は、上記置換基を同一または異なって1～3個有していてもよい。

【0040】化合物〔I〕のR¹におけるシクロ低級アルキル基上の置換基としては、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基等が挙げられる。

【0041】また、R¹におけるシクロ低級アルキル基は、上記置換基を同一または異なって1～3個有していてもよい。

【0042】化合物〔I〕のR¹におけるアリアル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、水酸基置換低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲン低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。

【0043】また、R¹におけるアリアル基は、上記置換基を同一または異なって1～4個有していてもよい。

【0044】化合物〔I〕のR¹における複素環式基上の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基等が挙げられる。

【0045】また、R¹における複素環式基は、上記置換基を同一または異なって1～4個有していてもよい。

【0046】化合物〔I〕のR¹におけるモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、同一または異なって、アミノ基の保護基、ピリジニル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基、トリハロゲン低級アルカノイル基等が

挙げられる。

【0047】化合物〔I〕が保護されたアミノ基を有する場合は、当該アミノ基の保護基としては、例えば、置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基等が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチル基等が挙げられる。このうち好ましいものとしては、置換低級アルコキシカルボニル基及び非置換低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、例えばベンジルオキシカルボニル基及びtert-ブトキシカルボニル基が挙げられる。

【0048】更に化合物〔I〕が保護された水酸基を有する場合は、当該水酸基の保護基としては、置換もしくは非置換アリール低級アルキル基、アシル基等の慣用の保護基を挙げることができる。このうち好ましいものとしては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等の如き非置換アリール低級アルキル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基、ベンゾイル基等のアシル基が挙げられる。

【0049】本発明の有効成分である化合物〔I〕のR¹におけるアリール基としては、フェニル基、インダニル基、フルオレニル基またはナフチル基等の単環、二環もしくは三環式の6～14員アリール基が好ましく、R¹における複素環式基としてはピペラジニル基、ピラニル基、モルホリノ基、インダゾリル基、ピロリジニル基、インドリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラジニル基、ビリジニル基、チオモルホリノ基、ピロリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、イソオキサゾリル基またはピペリジニル基等の単環もしくは二環式の5～12員複素環式基が好ましい。とりわけピペラジニル基またはモルホリノ基等の単環の5～7員含窒素脂肪族複素環式基が好ましい。

【0050】本発明の有効成分である化合物〔I-C〕の好ましい化合物としては、A¹及びA²が、同一または異なって、保護された水酸基、低級アルコキシ基、ビリジニル低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ビリジニル低級アルコキシ基、N-オキシビリジニル低級アルコキシ基、ピラジニル低級アルコキシ基、キノリル低級アルコキシ基、アミノ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシ基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシル基置換フェニル基で置換された低級アルコキシ基及びイソキノリル低級アルコキシ基から選ばれる基であり、B¹、B²及びB³が、同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル

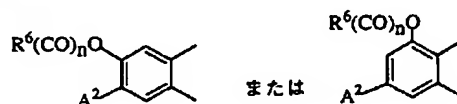
基及び低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいビリジニル基及びモルホリノ基から選ばれる基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基またはフェニル低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げられる。

【0051】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、好ましい化合物としては、A¹がフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ビリジニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたビリジニル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、キノリル基、フリル基、カルボキシル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基置換フェニル基、(4-低級アルキルピペラジニルカルボニル基置換)フェニル基およびN-オキシビリジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げられる。

【0052】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、更に好ましい化合物としては、一般式〔I〕において、環Aが式：

【0053】

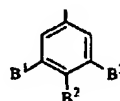
【化21】



【0054】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0055】

【化22】



【0056】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゼン環である化合物が挙げられる。該化合物のうち、特に好ましいものとして、R⁶が、(1)低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル

基；ヒドロキシ低級アルキルで置換されていてもよいピリジル基；N-オキソピリジル基；ピラジニル基；ピペラジニル基；チエニル基；カルボキシル、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基；ナフチル基；キノリル基；イソキノリル基；ベンズイミダゾリル基；及びシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2)低級アルキル基及びニトロ基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル基であり、A²が酸素原子または低級アルコキシ基であり、R¹がフェニル基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基及びモルホリノ基から選ばれる基であり、B¹、B²及びB³がハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる同一または異なる基であり、nが0または1である化合物が挙げられる。

【0057】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、好ましい化合物として、A¹がフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたフェニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、キノリル基、フリル基、カルボキシル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基置換フェニル基、(4-低級アルキルピペラジニル)カルボニル基置換フェニル基およびN-オキソピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が酸素原子又は低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なっており、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基であり、nが0または1である化合物が挙げられる。

【0058】他のとりわけ好ましい化合物としては、環Aが、式：

【0059】

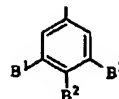
【化23】



【0060】で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0061】

【化24】

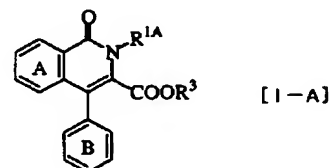


【0062】で示されるベンゼン環である化合物〔I-D〕において、A¹が、保護されていてもよい水酸基またはピリジル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジル基、N-オキソピリジル基、ピラジニル基、アミノ基置換フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルコキシ基置換フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基、イソキノリル基およびキノリル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる同一または異なる基であり、R¹が、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である化合物が挙げられる。

【0063】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、好ましい化合物としては、一般式〔I-A〕

【0064】

【化25】



【0065】(式中、環Aおよび環Bは同一または異なっており、置換もしくは非置換ベンゼン環、R^{1A}は置換もしくは非置換アリール基または置換もしくは非置換複素環式基、R³は酸素原子またはエステル残基を表す。)で示されるイソキノリン誘導体があげられる。

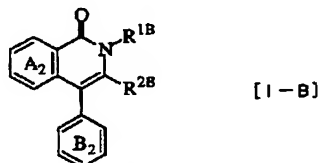
【0066】このような化合物〔I-A〕としては、例えば、環Aおよび環Bが1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であって、当該置換基は(i)水酸基；(ii)ハロゲン原子；(iii)低級アルキル基；(iv)シクロ低級アルコキシ基；(v)低級アルキレンジオキシ基；(vi)低級アルコキシ基；(vii)ニトロ基、ハロゲン原子、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基および水酸基置換低級アルキル基からなる群より選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基、水酸基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基およびナフチル基からなる群より選ばれる基で置換された低級アルコキシ基；および(viii)

窒素原子、酸素原子および硫黄原子よりなる群より選ばれる1~4個の異項原子を有する5~10員複素環式基置換低級アルコキシ基(当該複素環式基はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ニトロ基およびオキソ基からなる群より選ばれる1~3個の置換基を有していてもよい)、 R^{1A} が保護されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、水酸基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲン低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、低級アルキル基およびアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基からなる群より選ばれる1~4個の置換基を有していてもよいフェニル基;または窒素原子、酸素原子および硫黄原子よりなる群より選ばれる1~4個の異項原子を有する5~10員複素環式基(当該複素環式基は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニル置換低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基およびカルバモイル基からなる群より選ばれる1~4個の置換基を有していてもよい)、および R^3 が水素原子または低級アルキル基である化合物があげられる。

【0067】また、本発明の有効成分として用いられる化合物としては、一般式〔I-B〕

【0068】

【化26】



【0069】(式中、環 A_2 及び環 B_2 は、同一または異なる1~4個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、当該環 A_2 及び環 B_2 上の置換基が、ホルミル基で保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ

基、ハロゲン原子、低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基又は式: $R^{6B}-(CO)_n-O-$ で示される基〔 R^{6B} は、(1)水酸基置換低級アルキル基、低級アルキル基、オキソ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基;フェニル基又はナフチル基(これらの基は、ベンジロキシカルボニル基、4-メトキシベンジロキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれる基で保護されていてもよいアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、フェニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルピペラジノカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基並びに低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい);シアノ基;カルボキシル基;モノもしくはジ低級アルキルアミノ基;低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基;低級アルコキシ基;水酸基;カルバモイル基;低級アルコキシカルボニル基;シクロ低級アルキル基;及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(2)低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基;(3)シクロ低級アルキル基;(4)低級アルケニル基;或いは(5)低級アルキル基置換フェニルスルホニル基、 n は0または1〕、 R^{1B} は(i)水素原子、(ii)ピペリジニル基;ピリジニル基;イミダゾリル基;低級アルキル基置換ピペリジニル基;フリル基;モルホリノ基;テトラヒドロフリル基;低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジニル基;ピペラジニル基;低級アルコキシカルボニル基置換

ビベラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシ基；低級アルコキシ基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；及びビリジカルボニルオキシ基から選ばれる同一または異なる1〜3個の基で置換されていてよい低級アルキル基、(iii) ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；カルボキシ基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；及び水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1〜3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、(iv) ハロゲン原子；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；モルホリノ基；低級アルキル基置換ピリミジニル基；低級アルキル基置換ピラゾリル基；水酸基置換低級アルキル基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；低級アルカノイル基置換アミノ基；低級アルコキシ基；低級アルキル基；ベンジル基、フェネチル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基又はベンゾイル基で保護されていてもよい水酸基；カルボキシ基置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基；カルバモイル基；カルボキシ基；低級アルキルチオ基；低級アルコキシカルボニル基；ニトロ基；トリハロゲン低級アルキル基；モルホリノカルボニル基；カルボキシ基置換低級アルコキシ基；ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基；モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基；スルファモイル基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれるいずれか1つの保護基、及び低級アルキル基で置換されたアミノ基；低級アルキレンジオキシ基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基；低級アルキルスルフィニル基；及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる同一または異なる1〜4個の基で置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基、(v) 水酸基；ハロゲン原子；低級アルキル基；フェニル基置換低級アルキル基；水酸基置換低級アルキル基；オキソ基；低級アルコキシ基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基又は低級アルカノイル基で保護されていてもよいアミノ基；モノもしくはジ低級アルキルアミノ基；フェニル低級アルコキシカルボニル基；低級アルコキシカルボニル基；カルボキシ基；及びカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1〜4個の基で置換されていてもよい5〜12員複素単環式基もしくは二環式基、または(vi) ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、ビリジニル基、低級アルカノイル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基又はトリハロゲン低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる基でモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、R^{2B}は式： $-\text{COOR}^{3B}$ または式： $-\text{CON}(\text{R}^{4B})(\text{R}^{5B})$ で示される基であり、R^{3B}が水素原子、低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基、 $-\text{N}(\text{R}^{4B})(\text{R}^{5B})$ で示される基がヒドロキシ低級アルキル基置換ビベラジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、イミダゾリル基置換低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表す。但し、R^{1B}が水素原子または上記(iii)で定義される置換基で置換されていてもよい低級アルキル基である場合には、環A₂及び環B₂の少なくとも一方が2個以上の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である。)で示される化合物があげられる。

【0070】さらに、本発明の有効成分である化合物の好ましい例としては、例えば、6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(4-ビリジメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン、6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(3-

4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ) - 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 7-(2, 5-ジメトキシベンジルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 7-(3, 5-ジメトキシベンジルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ) - 1 (2H) - イソキノリノン、7-(3-アミノベンジルオキシ) - 2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル) - 7-(4-カルボキシベンジルオキシ) - 3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキ

ノリノン、2-(4-アミノフェニル)-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[4-(4-メチルピペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[3-(4-メチルピペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-メチルアミノベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-8-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-ピラジニルメチルオキシ-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1 (2H)-イ

ソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(3-メチルアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1 (2H)-イソキノリノン、2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1 (2H)-イソキノリノンもしくは、2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピラジニルメチルオキシ)-1 (2H)-イソキノリノンが挙げられる。

【0072】本発明の有効成分である化合物〔I〕は、環A及び環B上の置換基及び／またはR¹が不斉原子を有する場合、当該不斉に基づく光学異性体として存在しうが、これらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むものである。

【0073】本発明の有効成分である化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、cGMP特異的PDE阻害作用、特に優れた選択的ホスホジエステラーゼV (PDE V) 阻害作用を有し、PDE V阻害作用に基づき、優れた血管拡張作用、肺動脈圧低下作用、陰茎内圧上昇作用、摘出血管弛緩作用、海綿体弛緩作用、血管平滑筋増殖抑制作用、心肥大抑制作用、血小板凝集抑制作用等を示す。

【0074】従って、化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分として用いた本発明の医薬組成物は、PDE V阻害薬、慢性心不全、狭心症、陰茎勃起不全、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化、PTCA後再狭窄等の予防・治療剤として有用であり、かつ、副作用をほとんど示さず、低毒性であるという特長を有するため、医薬として安全性が高いという特長を有する。

【0075】狭心症又は高血圧症の予防・治療剤としては、A¹がフェニル基、ピリジル基および水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、A²が低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基であり、R²が低級アルコキシカルボニル基である化合物〔I-C〕が好ましい。

【0076】陰茎勃起不全予防・治療剤としては、A¹がピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基およびピラジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、B¹、B²及びB³が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキ

ル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、 R^1 が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基であり、 R^2 が低級アルコキシカルボニル基である化合物〔I-D〕が好ましい。

【0077】慢性心不全又は肺高血圧症の予防・治療剤としては、 A^1 が低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、水酸基置換低級アルキル基で置換されたピリジル基または保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、 A^2 が低級アルコキシ基であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 が同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、 R^1 が保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基、モルホリノ基およびチオモルホリノ基から選ばれる基であり、 R^2 が低級アルコキシカルボニル基である化合物〔I-C〕が好ましい。

【0078】動脈硬化又はPTCA後再狭窄の予防・治療剤としては、 A^1 および A^2 が低級アルコキシ基であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 が同一または異なって、低級アルコキシ基であり、 R^1 がフェニル基または低級アルキル基であり、 R^2 が低級アルコキシカルボニル基である化合物〔I-C〕が好ましい。

【0079】化合物〔I〕は、遊離の形でも、また、薬理的に許容し得る塩の形でも本発明の医薬組成物に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

【0080】化合物〔I〕またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいづれも含むものである。

【0081】化合物〔I〕もしくはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる本発明の医薬組成物は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

【0082】本発明の有効成分である化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当たり約0.0001~0.5mg/kg、とりわけ約0.0005~0.1mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.001~30mg/kg、とりわけ約0.05~10mg/kg程度とするのが好ましい。

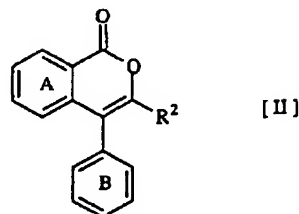
【0083】本発明の有効成分である化合物〔I〕は、

下記〔A法〕~〔C法〕によって製造することができる。

【0084】〔A法〕化合物〔I〕は、一般式〔I I〕

【0085】

〔化27〕



【0086】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるイソクマリン誘導体またはその塩と、一般式〔I I I〕

【0087】

〔化28〕

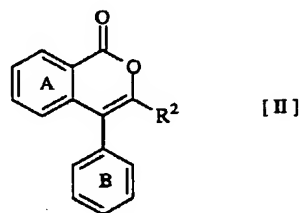


【0088】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0089】〔B法〕化合物〔I〕は、一般式〔I I〕

【0090】

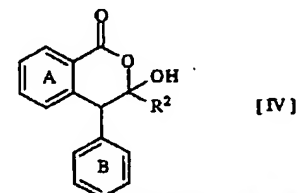
〔化29〕



【0091】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるイソクマリン誘導体またはその塩を加水分解反応に付して、一般式〔I V〕

【0092】

〔化30〕



【0093】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物とし、次いで、当該生成物〔I V〕と、一般式〔I I I〕

【0094】

〔化31〕

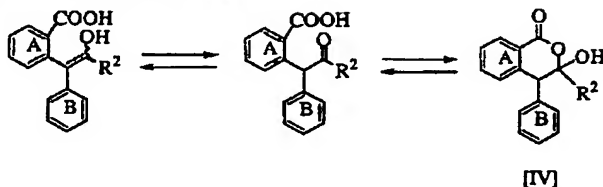


【0095】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。なお、一般式〔IV〕で示される化合物は、溶液中等では次の構造を

有する互変異性体

【0096】

【化32】

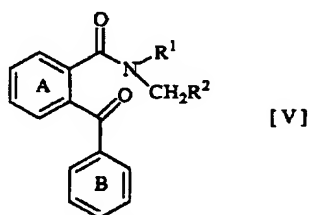


【0097】として存在する。

【0098】〔C法〕化合物〔I〕は、一般式〔V〕

【0099】

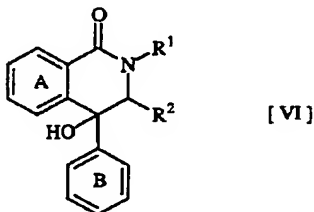
【化33】



【0100】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゾイル安息香酸アミド化合物またはその塩を分子内閉環反応に付して、一般式〔VI〕

【0101】

【化34】



【0102】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、当該生成物を脱水反応に付すことにより製造することができる。

【0103】これら〔A法〕～〔C法〕で得られる化合物〔I〕は、所望により、その薬理的に許容しうる塩とすることができる。

【0104】上記〔A法〕～〔C法〕は以下のようにして実施することができる。

【0105】〔A法〕イソクマリン誘導体〔II〕とアミン化合物〔III〕またはその塩との反応は、溶媒中または無溶媒で実施することができる。溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、N-メチルピロリドン、キシレン、ジクロロエタン等の溶媒を用いることができる。本反応は、20～150℃、とりわけ、40～130℃で好適に進行する。

【0106】〔B法〕イソクマリン誘導体〔II〕の加

水分分解反応は、強塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。強塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～80℃、とりわけ5～60℃で好適に進行する。

【0107】化合物〔IV〕とアミン化合物〔III〕との反応は、脱炭酸剤の存在下または非存在下、適当な溶媒中または無溶媒で実施することができる。脱炭酸剤としては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を好適に用いることができる。溶媒としては、本反応を阻害しない上記〔A法〕で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、20～140℃、とりわけ30～100℃で好適に進行する。

【0108】〔C法〕ベンゾイル安息香酸アミド化合物〔V〕の分子内閉環反応は、塩基の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセ-7-エン等のような有機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のような無機塩基を化合物〔V〕に対して、通常0.5～5当量、好ましくは1～2当量を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ピリジン等を用いることができるが、本反応を阻害しない上記〔A法〕で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-50～100℃、とりわけ-20～80℃で好適に進行する。

【0109】化合物〔VI〕の脱水反応は、酸性触媒の存在下、溶媒中で実施することができる。酸性触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸化合物、酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸化合物、塩化水素、臭化水素、硫酸等の無機酸化合物、三フッ化ホウ素・エチルエーテル、塩化アルミニウ

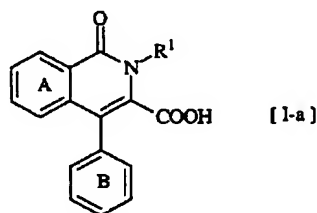
ム等のルイス酸を化合物〔VI〕に対して、通常0.1～5当量、好ましくは0.2～2当量用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン等を用いることができるが、本反応を阻害しない上記〔A法〕で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、0～150℃、とりわけ20～110℃で好適に進行する。

【0110】また上記〔A法〕及び〔B法〕で用いられるアミン化合物〔III〕のR¹がアミノ基或いはアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基等の如き置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等）を導入してから本反応を実施するのが望ましい。

【0111】上記〔A法〕、〔B法〕及び〔C法〕で得られる化合物〔I〕の基-COOR³がカルボキシ基である化合物、即ち、一般式〔I-a〕

【0112】

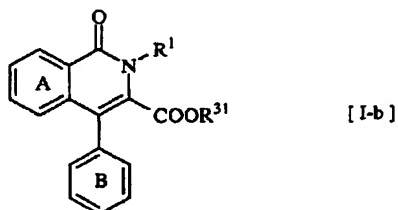
〔化35〕



【0113】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物は常法でエステル化することにより、一般式〔I-b〕

【0114】

〔化36〕



【0115】（式中、R³¹はエステル残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物に変換することができる。例えば、化合物〔I-b〕は、化合物〔I-a〕とアルキル化剤とを、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより製することができる。脱酸剤としては、水酸化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属等の無機塩基、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセ-7-エン等の有機塩基を好適に用いることができる。アルキル化剤としては、

ジアゾメタン、ジアゾエタン等のジアゾアルカン、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル等の硫酸ジアルキル、ヨウ化メチル、臭化メチル、臭化エチル等のアルキルハライド、トリメチルシリルジアゾメタン等のトリ低級アルキルシリルジアゾアルカン、ベンジルクロリド、ベンジブロミド等のアリール低級アルキルハライド等が挙げられる。アルキル化剤として硫酸ジアルキル、アルキルハライドまたはアリール低級アルキルハライドを使用する場合は、脱酸剤を化合物〔I-a〕に対して、通常1～5当量、好ましくは1～2当量用いることができる。本反応は、0～60℃、とりわけ5～40℃で好適に進行する。また、アルキル化剤としてジアゾアルカンを使用する場合、化合物〔I-a〕に対して、通常1～5当量、好ましくは、1～2当量用いることができる。本反応は、0～50℃、とりわけ5～30℃で好適に進行する。なお、-COOR³がメトキシカルボニル基である化合物〔I-a〕は、前記の方法において、アルキル化剤としてトリメチルシリルジアゾメタンを用いれば、緩和な条件下で製造することができる。溶媒としては、水、他、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。

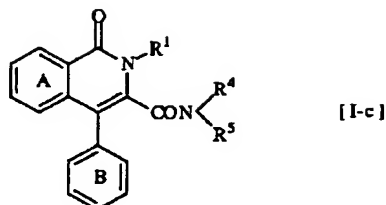
【0116】また化合物〔I-b〕は、化合物〔I-a〕と酸性条件下、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の低級アルコールや、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等のアリール低級アルコールと反応させることにより製することもできる。酸としては、硫酸、塩化水素、p-トルエンスルホン酸等を化合物〔I-a〕に対して、通常、0.01～20当量、好ましくは、0.1～10当量用いることができる。本反応は、該アルコール中、加熱還流下で好適に進行する。

【0117】ここで、上記化合物〔I-a〕が、3位カルボキシ基（基R²）以外に、1個以上のカルボキシ基またはモノ置換もしくは非置換アミノ基を有する化合物である場合には、同化合物を上記アルキル化剤と反応させることにより、該カルボキシ基がエステル化された対応化合物或いは該アミノ基がモノ-もしくはジ低級アルキルアミノ基に変換された化合物に変換することもできる。

【0118】また、置換基R²が、式：-CON(R⁴)(R⁵)で示される基である化合物〔I〕、即ち、一般式〔I-c〕

【0119】

【化37】



【0120】(式中、 $-N(R^4)(R^5)$ は、置換もしくは非置換含窒素脂肪族複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表す。)で示される化合物は、一般式【I-a】で示される化合物と、一般式【VII】

【0121】

【化38】



【0122】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアミン化合物とを縮合剤の存在下反応させるか、或いは、化合物【I-a】の反応性誘導体(酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステル、混合酸無水物等)とアミン化合物【VII】とを、塩基の存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより製することもできる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、プロパンホスホン酸無水物等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンを用いることができるが、本反応を阻害しない上記【A法】で記載の溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-20 \sim 60^\circ\text{C}$ 、とりわけ $5 \sim 40^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

【0123】化合物【I-a】の活性エステルとしては、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタル酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはp-ニトロフェノールとのエステル等を好適に用いることができる。

【0124】化合物【I-a】の酸ハライドとしては、酸塩化物、酸臭化物等を好適に用いることができる。

【0125】また化合物【I-a】の活性アミドとしては、イミダゾール等とのアミドを好適に用いることができる。

【0126】化合物【I】は、上記の如くして得られる

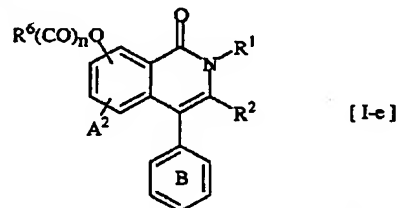
化合物の環A及び/または環B上の置換基、置換基 R^1 及び/または R^2 を目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば次の(a法)～(t法)の如く実施することができる。

【0127】(a法):

一般式【I-e】

【0128】

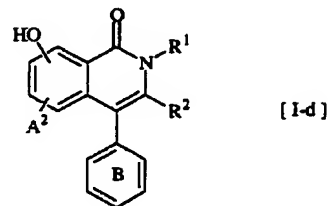
【化39】



【0129】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、一般式【I-d】

【0130】

【化40】



【0131】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその塩と、一般式【VII-a】

【0132】

【化41】



【0133】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその反応性誘導体と反応させるか、或いは、一般式【VII-b】

【0134】

【化42】



【0135】(式中、Xは脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0136】化合物【VII-b】における脱離基(X)としては、水酸基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基あるいは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等が挙げられる。

【0137】即ち、化合物【I-d】と化合物【VII-a】との反応は、カルボン酸とアルコールからエス

テルを製するの通常用いられる縮合剤(例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等)の存在下に実施することができる。化合物〔VII I-a〕の反応性誘導体(例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステル、酸塩化物、酸臭化物等の酸ハライド)と化合物〔I-d〕との反応は、脱酸剤(例えば、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に実施することができ、所望により、4-ジメチルアミノピリジン等を触媒量加えてもよい。本反応は、例えば、0~80℃、とりわけ、5~60℃で好適に進行する。

【0138】更に、化合物〔I-d〕と化合物〔VII I-b〕との反応は、脱離基Xが水酸基である場合、例えば、光延等の方法(シンセシス(Synthesis), 第1~28頁, 1981年)に準じて製造することができる。具体的には、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの存在下、化合物〔I-d〕と化合物〔VII I-b〕をテトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等の溶媒中反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0~60℃、とりわけ、5~40℃で好適に進行する。

【0139】また、化合物〔I-d〕と化合物〔VII I-b〕との反応は、化合物〔VII I-b〕の脱離基Xが、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、或いは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子である場合には、塩基の存在下に実施することができる。本反応は、上記塩基と銅触媒の存在下或いは非存在下で実施することも可能である。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の如き水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド等の如きアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の如きアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム等の如き水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の如き炭酸アルカリ金属等の無機塩基や、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を挙げることができる。また、塩基の使用量としては、化合物〔I-d〕に対して、通常1~5当量、好ましくは、1~2当量用いることができるが、置換基R¹がモノ置換されていてもよいアミノ基或いはモノ置換されていてもよいアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル基の如き低級アルコ

キシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如きアリール低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等)を導入してから本反応を実施するのが望ましい。

【0140】銅触媒としては、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、銅粉(0)、酸化銅(I)、臭化銅(II)等が挙げられる。本反応は、例えば、10~160℃、とりわけ、20~120℃で好適に進行する。

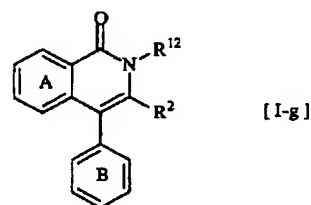
【0141】また、環Aが、低級アルキル基置換ピペラジニルカルボニルオキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルカルバモイルオキシ基から選ばれる基で置換されたベンゼン環である目的物〔I〕は、化合物〔I-d〕にホスゲンまたはトリホスゲンを反応させ対応する反応生成物(クロロホルメート体)を、更に低級アルキル基置換ピペラジンまたはモノもしくはジ低級アルキルアミンと塩基(例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビスシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセ-7-エン等)の存在下または非存在下に反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0~80℃、とりわけ、10~40℃で好適に進行する。

【0142】(b法) :

一般式〔I-g〕

【0143】

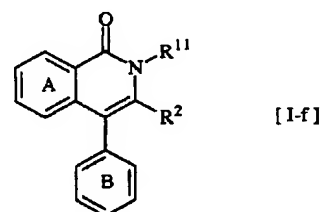
【化43】



【0144】(式中、R¹²はアミノ基置換低級アルキル基、アミノ基置換シクロ低級アルキル基、アミノ基置換アリール基、アミノ基置換複素環式基またはアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される目的化合物は、一般式〔I-f〕

【0145】

【化44】



【0146】(式中、R¹¹は保護されたアミノ基で置換された低級アルキル基、保護されたアミノ基で置換されたシクロ低級アルキル基、保護されたアミノ基で置換されたアリール基、保護されたアミノ基で置換された複素

環式基またはアミノ基の保護基で置換されたアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその塩における当該アミノ基の保護基を除去することにより製造することができる。

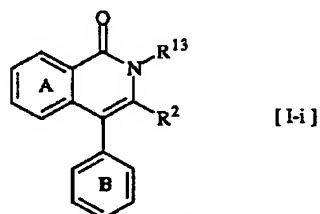
【0147】当該保護基の除去方法は、保護基の種類に応じて適宜選択すればよく、常法(例えば、酸処理、塩基処理、接触還元等)によって実施することができる。本反応は、例えば、0~150℃、とりわけ、5~110℃で好適に進行する。

【0148】(c法):

一般式〔I-i〕

【0149】

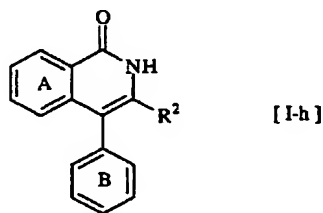
【化45】



【0150】(式中、R¹³は置換もしくは非置換低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される目的化合物は、一般式〔I-h〕

【0151】

【化46】



【0152】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその塩と、一般式〔IX〕

【0153】

【化47】



【0154】(式中、X¹はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0155】即ち、化合物〔I-h〕と化合物〔IX〕との反応は、脱酸剤の存在下で実施することができる。脱酸剤としては、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセ-7-エン等の有機塩基等が挙げられる。本反応は、例えば、0~100℃、とりわけ、20~80℃で好適に進

行する。

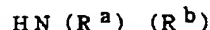
【0156】(d法):一般式〔I〕で示される環A上の置換基及び/または基R¹がエステル化されたカルボキシル基を含有する置換基(例えば、低級アルコキシカルボニル基置換アリール基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換シクロ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基で置換されたアリール基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基で置換されたアリール基等)である化合物〔I〕は、環A上の置換基及び/または基R¹が遊離カルボキシル基を含有する置換基である対応化合物〔I〕をエステル化反応に付すことにより製することができる。本反応は、前記した化合物〔I-a〕のエステル化反応と同様に実施することができる。

【0157】(e法):一般式〔I〕で示される環A上の置換基及び/または基R¹が遊離カルボキシル基を含有する置換基(例えば、カルボキシル基置換アリール基、カルボキシル基置換シクロ低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基で置換されたアリール基、カルボキシル低級アルキル基、カルボキシル低級アルコキシ基で置換されたアリール基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、カルボキシアリール基置換低級アルキル基等)である化合物〔I〕は、環A上の置換基及び/または基R¹がエステル化されたカルボキシル基を含有する置換基である対応化合物〔I〕を常法により脱エステル化(例えば、エステル残基の種類に応じて水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解、トリフルオロ酢酸、塩化水素、臭化水素等による酸処理、水素雰囲気下、パラジウム(黒)、パラジウム炭素等を用いた還元等)することにより製することができる。本脱エステル反応のうち、塩基による加水分解反応は、例えば、5~70℃、酸処理は、5~80℃、還元は、10~40℃で実施することができる。

【0158】(f法):一般式〔I〕で示される基R¹が保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基で置換されたアリール基またはモルホリノカルボニル基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、置換基R¹がカルボキシル基置換アリール基である対応化合物〔I〕と一般式:

【0159】

【化48】



【0160】(式中、R^a及びR^bは一方が水素原子で、他方が保護されていてもよいアミノ基であるか、或いは両者が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共にモルホリノ基を形成していることを表す。)で示されるアミン化合物とを縮合剤の存在下反応させることができる。縮合剤としては、カルボン酸とアミンからアミド結合形成反応に通常用いられる、1,1-カルボニルジイ

ミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸イソブチル又はN-メチルモルホリン等慣用のものを用いることができる。本反応は、例えば、0~50℃で実施することができる。また当該生成物の基R¹またはR²が保護されたアミノ基である場合には、所望により、当該保護基を慣用の方法により除去することができる。

【0161】基R¹がモルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、基R¹がカルボキシル基置換低級アルコキシ基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕とモルホリノ低級アルキルアミンとを上記と同様に反応させて得ることができる。

【0162】環Aがカルバモイル基で置換された低級アルコキシ基置換ベンゼン環である化合物〔I〕は、環Aがカルボキシル基置換低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である対応化合物〔I〕とアンモニアとを上記と同様に反応させて得ることができる。

【0163】(g法)：一般式〔I〕で示される環A上の置換基及び/または基R¹がアミノ基を含有する置換基(例えば、アミノ低級アルキル基置換アリール基、アミノ基置換アリール基で置換された低級アルキル基等)である化合物〔I〕は、環A上の置換基及び/または基R¹がモノもしくはジ低級アルカノイルアミノ基または保護されたアミノ基を含有する置換基である対応化合物〔I〕から、低級アルカノイル基またはアミノ基の保護基を除去することにより製することができる。当該保護基または低級アルカノイル基の除去は常法(例えば、酸処理、塩基処理、接触還元等)によって実施することができる。本反応のうち、酸処理による反応は、例えば、5~120℃、塩基処理による反応は、5~40℃、接触還元による反応は、10~40℃で実施することができる。

【0164】(h法)：一般式〔I〕で示される環A上の置換基及び/または基R¹が、例えばビペラジニル基、ビペリジル基またはピロリジニル基等の複素環式基を含有する置換基である化合物〔I〕は、環A上の置換基及び/または基R¹が当該複素環式基中のN位に低級アルコキシカルボニル基及びフルオレニル低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基等のアリール低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基を有する対応化合物〔I〕から、前記のN位置置換基(低級アルコキシカルボニル基、またはアリール低級アルコキシカルボニル基)を除去することにより製することができる。本除去反応は、上記(g法)と同様に実施することができる。

【0165】(i法)：一般式〔I〕で示される基R¹がモノ低級アルカノイルアミノ基、ジ低級アルカノイルアミノ基またはモノもしくはジ低級アルカノイルアミノ

基置換アリール基である化合物〔I〕は、基R¹がアミノ基またはアミノ基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕と低級アルカン酸またはその反応性誘導体とを反応させることにより製することができる。低級アルカン酸としては炭素数1~6個のアルカン酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等)が挙げられ、その反応性誘導体としては、対応する酸ハライド(例えば、酸クロリド、酸ブロミド等)、酸無水物または混合酸無水物等が挙げられる。遊離の低級アルカン酸を用いる場合、本反応は縮合剤(例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等)の存在下を実施することができる。上記アルカン酸の反応性誘導体を用いる場合、本反応は脱酸剤(例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属等)の存在下を実施することができる。また、上記反応において、基R¹がアミノ基である化合物〔I〕から基R¹がモノ低級アルカノイルアミノ基である対応化合物〔I〕への変換は、使用する低級アルカン酸またはその反応性誘導体の量を出発化合物に対し、0.8~1当量に調節することにより実施でき、また基R¹がアミノ基である化合物〔I〕から基R¹がジ低級アルカノイルアミノ基である対応化合物〔I〕への変換は、使用する低級アルカン酸またはその反応性誘導体の量を出発化合物に対し、2~3当量に調節することにより実施できる。本反応は、例えば、-30~80℃、とりわけ、-20~50℃で好適に進行する。

【0166】(j法)：一般式〔I〕で示される基R¹が低級アルキル基及び水酸基置換低級アルキル基から選ばれる基でモノもしくはジ置換されたアミノ基である化合物〔I〕は、基R¹がモノもしくは非置換アミノ基である対応化合物〔I〕を脱酸剤の存在下または非存在下、アルキル部分が水酸基で置換されていてもよい低級アルキルハライド(低級アルキルクロリド、低級アルキルブロミド、ヒドロキシ低級アルキルクロリド、ヒドロキシ低級アルキルブロミド等)またはアルキル部分が水酸基で置換されていてもよい低級アルキル低級アルカンスルホネート(低級アルキルメタンスルホネート等)、低級アルキルアリールスルホネート(低級アルキルパートルエンスルホネート等)等のアルキル化剤と反応させることにより製することができる。脱酸剤としては、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられる。また、基R¹が低級アルキル基及び水酸基置換低級アルキル基から選ばれる基でモノ置換されたアミノ基である化合物〔I〕は、基R¹が非置換アミノ基である対応化合物〔I〕と、アルキル部分が

水酸基で置換されていてもよい低級アルキルアルデヒドとを反応させた後、生成物を還元反応に付すことにより製することができる。還元剤としては、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、ギ酸等を好適に用いることができる。溶媒としては、水、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノール等、或いはそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は、例えば、0～70℃、とりわけ、5～50℃で好適に進行する。更に、基R¹が低級アルカノイルオキシ低級アルキル基で置換されたアミノ基である化合物〔I〕は、化合物〔I-a〕から化合物〔I-b〕を得るエステル化反応と同様に実施できるが、例えば、基R¹が水酸基置換低級アルキル基で置換されたアミノ基である対応化合物〔I〕と低級アルカン酸とを縮合剤（例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジミド、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジミド塩酸塩、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等）の存在下に反応させるか、あるいは上記低級アルカン酸の反応性誘導体（例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステル、対応酸ハライド、対応混合酸無水物）を脱酸剤（例えば、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、-30～80℃、とりわけ、-20～50℃で好適に進行する。

【0167】（k法）：一般式〔I〕で示される基R¹が、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、基R¹がアミノ基置換アリール基である化合物〔I〕と低級アルキルスルホニルハライド（例えば、低級アルキルスルホニルクロリド、低級アルキルスルホニルブロミド等）とを上記（j法）で用いられる脱酸剤（例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等）の存在下に反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0～80℃、とりわけ、10～60℃で好適に進行する。

【0168】（l法）：一般式〔I〕で示される基R¹が水酸基置換アリール基である化合物〔I〕または環A及び／または環B上の置換基が水酸基である化合物〔I〕は、基R¹が保護された水酸基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕または環A及び／または環B上の置換基が保護された水酸基である対応化合物〔I〕から当該保護基を除去することにより製することができる。当該保護基の除去は、保護基の種類に応じて酸処理、塩基処理、接触還元等の常法によって実施することができる。本反応は、例えば、0～80℃、とりわ

け、5～50℃で好適に進行する。

【0169】（m法）：一般式〔I〕で示される環B上の基B²が水酸基である化合物〔I〕は、基B²が低級アルコキシ基である対応化合物〔I〕を酸処理等の常法で処理して製することができる。本反応は、例えば、10～150℃、とりわけ、20～120℃で好適に進行する。

【0170】（n法）：一般式〔I〕で示される基R¹が低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、基R¹が低級アルキルチオ基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕を酸化することにより製することができる。本酸化反応は酸化剤を用いて実施でき、このような酸化剤としては、3-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、過トリフルオロ酢酸等の過酸化化合物、過ヨウ素酸ナトリウム、四酸化オスミウム、亜臭素酸ナトリウム等が挙げられる。また、酸化剤を出発化合物に対し、0.8～1当量使用すれば、基R¹が低級アルキルスルフィニル基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕を得ることができ、酸化剤を出発化合物に対し、2～3当量使用すれば、基R¹が低級アルキルスルホニル基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕を得ることができる。本反応は、例えば、-10～60℃、とりわけ、5～40℃で好適に進行する。

【0171】（o法）：一般式〔I〕で示される基R¹がオキソ基でモノもしくはジ置換された複素環式基（例えば、オキソ基でモノもしくはジ置換されたチオモルホリノ基）である化合物〔I〕は、基R¹が複素環式基である対応化合物〔I〕を上記（n法）と同様に処理して得ることができる。

【0172】（p法）：一般式〔I〕で示される基R¹がモノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基またはモノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基である化合物〔I〕は、上記（j法）と同様に実施できるが、例えば、基R¹がアミノ基置換アリール基またはアミノ基置換低級アルキル基である対応化合物〔I〕を脱酸剤の存在下または非存在下、低級アルキルハライド（低級アルキルクロリド、低級アルキルブロミド等）等を反応させることにより得ることができる。脱酸剤としては、水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられる。また、アルキル化剤を出発化合物に対し、0.8～1当量使用すれば、基R¹がモノ低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基（もしくは低級アルキル基）である対応化合物〔I〕が得られ、アルキル化剤を出発化合物に対し、2～3当量使用すれば、基R¹がジ低級アルキルアミノ基で置換されたアリール基（もしくは低級アルキル基）である対応化合物〔I〕が得ることができる。本反

応は、例えば、0～60℃、とりわけ、5～40℃で好適に進行する。また、基R¹が低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基で置換されたアリール基である化合物〔I〕は、基R¹がアミノ基の保護基でモノ置換されたアミノ基で置換されたアリール基である対応化合物〔I〕を上記と同様に処理することにより製することができる。更に、基R¹が低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基で置換されたアリール基は当該アミノ基の保護基を慣用の方法に従って除去することにより、基R¹がモノ低級アルキルアミノ基置換アリール基である化合物〔I〕を得ることができる。

【0173】(q法)：一般式〔I〕で示される基R¹がピリジルカルボニルオキシ低級アルキル基である化合物〔I〕は、基R¹が水酸基置換低級アルキル基である対応化合物〔I〕とピリジンカルボン酸とを縮合剤（例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等)の存在下に反応させるか、或いはピリジンカルボン酸の反応性誘導体（例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステル、ピリジンカルボン酸ハライド)を脱酸剤（例えば、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等の存在下に反応させることにより得ることができる。本反応は、例えば、0～60℃、とりわけ、5～40℃で好適に進行する。

【0174】(r法)：一般式〔I〕で示される環Aがテトラゾリル低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である化合物〔I〕は、環Aがシアノ低級アルコキシ基である対応化合物〔I〕と例えば、アジ化ナトリウム、アジ化トリブチルスズ等のアジ化金属を反応させることにより製造することができる。本反応は、例えば、30～120℃、とりわけ、50～100℃で好適に進行する。

【0175】(s法)：一般式〔I〕で示される環A上の置換基がオキシ基で置換された複素環式基を含有する基（例えば、オキシ基で置換されたピリジル基置換低級アルキル基等)である化合物〔I〕は、環A上の置換基が複素環式基を含有する基である対応化合物〔I〕を酸化剤（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸等)で処理することにより得ることができる。本反応は、上記(n法)と同様に実施することができる。

【0176】(t法)：一般式〔I〕で示される基R¹が、例えば、ピペラジニル基等の複素環式基であり、当該複素環式基中のN位にヒドロキシ低級アルキル基を有

する化合物〔I〕は、基R¹が、複素環式基である対応化合物〔I〕を上記〔j法〕で用いられる脱酸剤（例えば、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属等)の存在下または非存在下、アルキル部分が水酸基で置換された低級アルカリハライド（ヒドロキシ低級アルキルクロリド、ヒドロキシ低級アルキルブロミド等)と反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、40～120℃、とりわけ、50～100℃で好適に進行する。

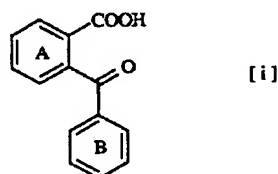
【0177】上記(a法)～(t法)に記載の反応に用いる溶媒は、反応を阻害しない溶媒であれば、特に限定されず、例えばジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホラミド、ベンゼン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、低級アルコール、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、酢酸、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、水またはそれらの混合溶媒を適宜選択して用いることができる。

【0178】前記化合物〔I〕の製造に際しては、化合物〔I-a〕、〔I-d〕、〔I-f〕、〔I-h〕、〔I-i〕、〔I-l〕、〔I-v〕、〔V〕、〔VI〕及び〔VII〕は塩の形で使用することができ、このような塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウムの如きアルカリ金属塩、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩、塩化水素、臭化水素、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、ギ酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

【0179】原料化合物〔II〕は、例えば、一般式〔i〕

【0180】

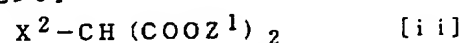
【化49】



【0181】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるベンゾイル安息香酸化合物と一般式〔ii〕

【0182】

【化50】

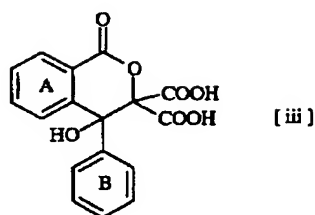


【0183】(式中、X²は脱離基、Z¹はカルボキシル基の保護基を表す。)で示されるマロン酸化合物とを塩基の存在下反応させた後に、生成物から保護基を除去す

ることにより、一般式〔iii〕

【0184】

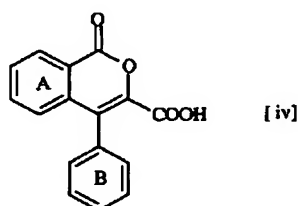
【化51】



【0185】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物とし、次いで該生成物を酸の存在下または非存在下、脱炭酸反応及び脱水反応に付して、一般式〔iv〕

【0186】

【化52】

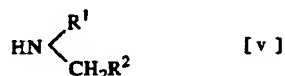


【0187】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物とした後、要すれば、当該生成物の3位カルボキシル基を常法によりエステル化またはアミド化することにより置換基R²に変換することにより製することができる。

【0188】更に、原料化合物〔V〕は、例えば、前記化合物〔i〕と一般式〔v〕

【0189】

【化53】

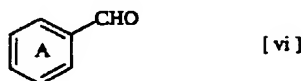


【0190】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物とを化合物〔I-a〕とアミン化合物〔VII〕との縮合反応と同様に反応させて製することができる。

【0191】なお、ベンゾイル安息香酸化合物〔i〕は、慣用の方法に従って製することができ、例えば、一般式〔vi〕

【0192】

【化54】



【0193】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるベンズアルデヒド化合物をハロゲン（臭素等）で処理し、得られるo-ハロゲンベンズアル

デヒド化合物を酸触媒（例えば、強酸性イオン交換樹脂等）の存在下、アセタール化剤、例えば、オルトギ酸低級アルキル（オルトギ酸メチル等）と反応させて、ホルミル基をアセタール化により保護した後、次いで、塩基（n-ブチルリチウム等）の存在下、一般式〔vii〕

【0194】

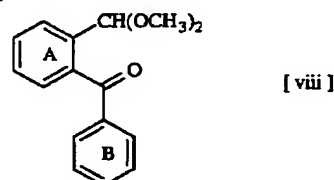
【化55】



【0195】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるアルデヒド化合物と反応させ、生成物を更に酸化（二酸化マンガン等の酸化剤で処理）して、一般式〔viii〕

【0196】

【化56】



【0197】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物を得た後、次いで、酸（塩酸、トリフルオロ酢酸、強酸性イオン交換樹脂等）で処理して脱アセタール化した後、更に酸化剤（次亜塩素酸ナトリウム等）で処理して製することができる。

【0198】また、上記化合物〔i〕の製造においては、化合物〔vii〕に代えて、一般式〔ix〕

【0199】

【化57】



【0200】（式中、Wはジ低級アルキル基置換カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、或いはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属と塩を形成しているカルボキシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される安息香酸誘導体を使用することもできる。

【0201】更に、原料化合物〔i〕は、一般式〔x〕

【0202】

【化58】



【0203】(但し、式:

【0204】

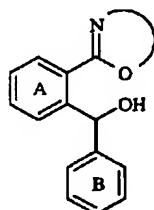
【化59】



【0205】は低級アルキル基等から選ばれる基で置換されていてもよい複素環式基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を塩基(n-ブチルリチウム等)の存在下、化合物〔vii〕と反応させて、一般式〔xi〕

【0206】

【化60】

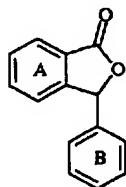


〔xi〕

【0207】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、次いで、該化合物を酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸)の存在下、加熱処理して、一般式〔xii〕

【0208】

【化61】



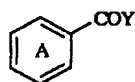
〔xii〕

【0209】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、生成物を更に、塩基(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物)で加水分解し、次いで、酸化反応に付すことにより製することができる。

【0210】また、化合物〔xii〕は、一般式〔xiii〕

【0211】

【化62】

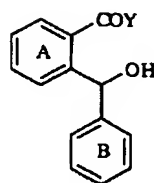


〔xiii〕

【0212】(但し、Yはモノーもしくはジ低級アルキルアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を塩基(sec-ブチルリチウム等)の存在下、化合物〔vii〕と反応させて、一般式〔xiv〕

【0213】

【化63】



〔xiv〕

【0214】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とし、次いで、該化合物を酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸)の存在下、加熱処理することにより製することができる。

【0215】なお、本発明の有効成分である化合物において、アルキル基とは、炭素数1~16のアルキル基を表わし、このうち、とりわけ炭素数1~8の直鎖状又は分岐鎖状のものが好ましい。低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキレン基とは、炭素数1~6のアルキル基、アルコキシ基及びアルキレン基を表し、このうち、とりわけ1~4のものが好ましい。また、低級アルケニル基、低級アルキニル基とは、炭素数2~7のアルケニル基及びアルキニル基を表し、このうち、とりわけ2~5の直鎖状又は分岐鎖状のものが好ましい。低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイル基とは、炭素数1~7のアルキレンジオキシ基及びアルカノイル基を表し、このうち、とりわけ、1~5の直鎖状または分岐鎖状のものが好ましい。更に、シクロ低級アルキル基とは、炭素数3~8のシクロアルキル基を表し、このうち、とりわけ3~6のものが好ましい。

【0216】

【実験例】実験例 1 (ホスホジエステラーゼV阻害作用)

(ホスホジエステラーゼVの調製法) 雑種雄性イヌより摘出した肺のホモジェネートを遠心分離して得られた上清を陰イオン交換カラムクロマトグラフィーにて分画し、以下1.~5.の条件全てを満たす画分を混合して、ホスホジエステラーゼVの部分精製標品とした。

【0217】1. cGMPを選択的に水解すること

2. そのcGMP分解活性がEGTA又はカルモジュリンによって影響を受けないこと

3. ホスホジエステラーゼIII選択的阻害薬であるCI930で阻害されないこと

4. ホスホジエステラーゼIV選択的阻害薬であるロリプラム(Rolipram)により阻害されないこと。

【0218】5. ホスホジエステラーゼV選択的阻害薬であるE-4021で阻害されることここで、EGTAとは、式〔xv〕

【0219】

【化64】



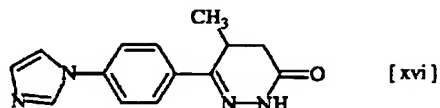
【0220】で示されるカルシウムキレート剤であり、酵素液からカルシウムキレートすることでPDE Iの

活性を阻害する。

【0221】CI930とは、式[xvi]

【0222】

【化65】

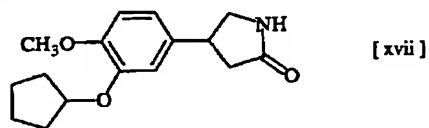


【0223】で示されるPDE III選択的阻害剤である。PDE Vの酵素液の中にPDE IIIが混入していないことを確認するために使用する。

【0224】ロリプラムとは、式[xvii]

【0225】

【化66】

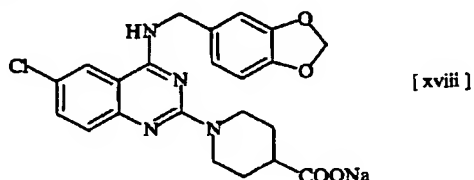


【0226】で示されるPDE IV選択的阻害剤である。PDE Vの酵素液の中にPDE IVが混入していないことを確認するために使用する。

【0227】E-4021とは、式[xviii]

【0228】

【化67】



【0229】で示されるPDE V選択的阻害剤である。

【0230】(ホスホジエステラーゼV活性の測定) トンブソンらの方法(アドバンス・イン・サイクリック・ヌクレオチド・リサーチ[Advances in Cyclic Nucleotide Research]、10巻、ラベン・プレス、ニューヨーク、69~92頁、1979年)を一部改変して行った。すなわち、50mM Tris-HCl、pH8.0で全基質

の約10%を水解するように希釈したホスホジエステラーゼV部分精製標品100μlをガラス製試験管に加えた。該試験管に、反応用緩衝溶液(50mM Tris-HCl、pH 8.0、12.5mM MgCl₂、10mM 2-メルカプトエタノール)を200μl加えた後、ジメチルスルフォキシドに溶解した検体化合物(後記製造例で得た化合物)(100倍濃度)を5μl加えた。この溶液を37℃で5分間プレインキュベートした後、2.5μM [³H]cGMP(3.7kBq/200μl)を200μl加え、反応を開始した(終濃度50mM Tris-HCl、pH 8.0、5mM MgCl₂、4mM 2-メルカプトエタノール)。37℃で30分間の反応後、試験管を沸騰水浴中に移し、反応を停止した。90秒後、試験管を氷水浴中に移し、反応液の温度を室温まで下げた。37℃、5分間のプレインキュベートの後、試験管に1mg/mlヘビ毒水溶液100μlを添加し、37℃で30分間反応させた。該試験管にメタノール500μlを添加することにより反応を停止させた後、ダウエックス樹脂(商品名:Dowex 1x8、シグマ社製)200μlを予め加えておいたカラムに反応液1mlを供した。続いてメタノール1mlを加えることにより、該樹脂を洗浄した。反応液のカラム通過液と洗浄液とを合し、該液中の[³H]グアノシン(Guanosine)の放射活性を測定しホスホジエステラーゼV(PDE V)阻害活性を求めた。

【0231】酵素標品を加えずに緩衝溶液のみを加えたものをブランク、酵素標品を加えるが検体溶液の代わりにジメチルスルフォキシドのみを加えたものをコントロールとし、各検体のコントロールに対する阻害率を計算した。PDE V阻害作用は、IC₅₀(各検体のコントロールに対する阻害率が50%となる各検体の投与量;nM)で評価した。ここで、各検体のIC₅₀値の計算は、3点以上の検体濃度における阻害率を求め、リニア・リグレーション(linear regression)により行った。

【0232】結果は下記第1表の通りである。

【0233】

【表1】

第 1 表 ホスホジエステラーゼV阻害作用 (その1)

検体化合物 (製造例番号No.)	IC ₅₀ (nM)
3	3.80
6	2.30
92 (2)	10.3
118	12.0
215	4.52
216	5.83
217	4.75
225	0.34
226	0.46
227	0.49
236 (2)	3.80
265 (2)	3.03
278	1.40
279	3.34
303	0.49
304	0.29
311 (2)	3.06
312 (2)	1.11
313 (2)	1.47
315	0.45
318	0.37
320	0.43
321	1.48

【0234】

【表2】

第 1 表 ホスホジエステラーゼV阻害作用 (その2)

換体化合物 (製造例番号No.)	IC ₅₀ (nM)
322	0.87
332	2.96
333	0.66
339	0.22
349	1.15
350	1.45
351	1.55
352	1.96
355	0.43
356	0.42
357	0.51
358	0.27
359	0.26
360	0.41
361	0.68
362	0.12
363	0.12
364	0.33
366	0.32
368	0.09
371	2.00
372	0.89
375 (2)	1.19
376 (2)	0.39

【0235】

【表3】

第 1 表 ホスホジエステラーゼV阻害作用 (その3)

検体化合物 (製造例番号No.)	IC ₅₀ (nM)
377	1.82
378	1.20
379	0.46
380	0.22
384 (2)	5.97
388	5.25
389	6.84
390	6.18
395	<0.1
396	0.19
397	0.18
398	0.32
399	0.39
412	0.61
413	0.38
414	0.39
415	0.27
416	0.17
417	0.44
418	0.32
419	0.26
420	0.05
421	0.63

【0236】実験例 2 (ラット摘出大動脈における弛緩作用)

(標本作成) 体重310~450g, 10~15週令の雄性SD (Sprague-Dawley) 系ラットを用いた。該ラットの、胸部大動脈を摘出し、脂肪及び結合組織を取り除いて、長さ5mmのリング標本を作成した。標本は10mlの栄養液を満たしたマグナス管に約1.2gの静止張力をかけて懸垂し、37±0.5℃で95%O₂、5%CO₂混合ガスを通気した栄養液中で約120分間安定化させた。等尺性張力はUゲージを介して歪計 (A6000シリーズ) で測定し、ペン書きレコーダー (GRAPHTEC MULTICORDER MC 6621) 上に記録した。

【0237】栄養液組成 (mM) : NaCl 118、

KCl 4.7、CaCl₂·H₂O 2.5、KH₂PO₄ 1.2、MgSO₄ 1.2、NaHCO₃ 25、glucose 11

(実験プロトコル) 標本を120分安定化させ、40mMKClで収縮することを確認した。該標本を約60分間洗浄した後、3μMフェニレフリン添加により収縮させ持続相になってから検体 (10nM~100μM) を累積添加した。各検体の弛緩作用は、ババベリン100μMによる弛緩を100%として求めた。弛緩作用は、EC₅₀ (ババベリンによる弛緩に対し弛緩が50%となる検体の濃度; nM) で評価した。

【0238】結果は下記第2表の通りである。

【0239】

【表4】

第 2 表 ラット摘出大動脈における弛緩作用

検体化合物 (製造例番号No.)	EC ₅₀ (nM)
92 (2)	34.2
118	99.8
124	1.0
133	47.2
136 (1)	66.8
208	24.2
210	45.7
228	42.2
311 (2)	18.8
312 (2)	5.3
313 (2)	1.5
355	1.7
388	2.8
389	2.0
414	8.5
418	2.6
424	5.3

【0240】実験例 3 (ウサギ摘出海綿体弛緩作用)
 (標本作成) 体重3.16~4.0kg、17~20週
 令の雄性NZW系ウサギ(ニュージーランド白色ウサ
 ギ)を用いた。該ウサギの陰茎海綿体を摘出し、陰茎海
 綿体から結合組織を取り除いて、長さ約5mmのストリ
 ップ標本を作成した。標本は、10mlの栄養液を満た
 したマグヌス管に約1.5gの静止張力をかけて懸垂
 し、37±0.5℃で95%O₂、5%CO₂混合ガスを
 通気した栄養液中で約60分間安定化させた後、120
 mM KClで収縮することを確認した。等尺性張力は
 Uゲージ及び歪みアンプ(AP600シリーズ、日本光
 電)を介して測定し、ペン書きレコーダー(GRAPH
 TEC MULTICORDER MC 6621)上
 に記録した。栄養液組成(mM): NaCl 118、
 KCl 4.7、CaCl₂·H₂O 1.5、KH₂P
 O₄ 1.2、MgSO₄ 1.2、NaHCO₃ 2
 5、glucose 11、EDTA 0.023

(3)。

【0241】(実験プロトコル)

(フェニレフリン収縮に対する作用) ストリップ標本に
 5μMフェニレフリンを添加して収縮させ、持続相にな
 ってから薬物を0.001、0.01、0.1、1μM
 と累積添加した。薬物処理時間は各濃度での弛緩作用が
 最大に達するまでとした(0.001μMで30分、
 0.01μMで40分、0.1μMで40分、1μMで
 40分)。なお、フェニレフリン添加30分前から予め
 5μMグアネチジン及び1μMアトロピンを処置してお
 いた。各検体の各濃度における弛緩作用は、100μM
 パパベリンによる弛緩を100%として求めた。弛緩作
 用は、EC₃₀(パパベリンによる弛緩に対し弛緩が3
 0%となる検体の濃度; nM)で評価した。

【0242】結果は下記第3表の通りである。

【0243】

【表5】

第 3 表 ウサギ摘出海綿体弛緩作用

検体化合物 (製造例番号 No.)	EC ₃₀ (nM)
313 (2)	11.2
350	6.3
355	4.1
372	12.4
388	19.4
389	36.0
418	27.1
424	11.2

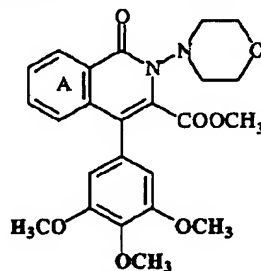
【0244】

【製造例】上記例示の各方法で合成される本発明化合物
 【1】の具体例（製造例）を下記第4～51表に示す

が、これにより本発明が限定されるものではない。

【0245】

【表6】



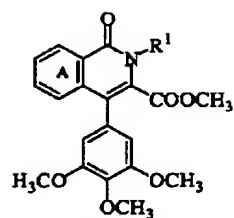
第4表

製造例番号	環A	物理恒数等
1		m.p.173-174℃
2		m.p.231-233℃
3*		m.p.200-203℃ (分解)

*1 塩酸塩

【0246】

【表7】



第5表

製造例番号	環A	R ¹	物理恒数等
4			m.p.140-141℃
5			m.p.160-161℃
6(1)			未精製
6(2)**			m.p.186-190℃ (分解)
7**			m.p.184-185℃ (分解)
8			m.p.204-206℃
9*			m.p.146-148℃ (分解)

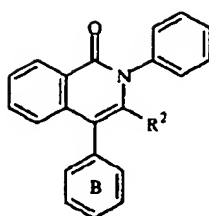
* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

Fmoc: 9-フルオロニルメチルテトラフルオロメチルカルボニルニル基

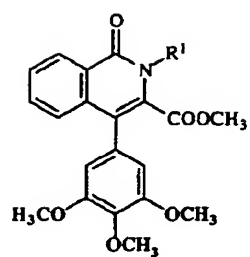
【0247】

【表8】



第6表

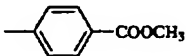
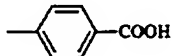
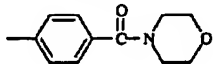

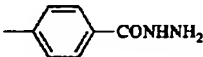
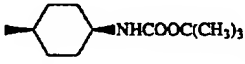
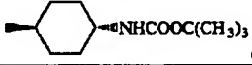
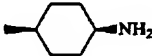
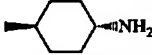
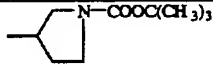
製造例番号	環B	R ²	物理恒数等
10		-COOCH ₃	m.p.190-191℃
11		-COOC ₂ H ₅	m.p.169-170℃
11-a		-COOC ₂ H ₅	m.p.141-143℃
12		-COOCH ₂ Ph	m.p.145-147℃
12-a		-COOCH ₂ Ph	m.p.128-130℃
13		-COO(CH ₂) ₃ CH ₃	m.p.144-146℃
13-a		-COO(CH ₂) ₃ CH ₃	m.p.76-78℃



第7表 (その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
14		m.p.177-179℃
15		m.p.229-231℃
16		m.p.145-147℃
17		m.p.212-214℃
18		m.p.204-206℃
19	-N(CH ₃) ₂	m.p.173-175℃

第7表 (その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
20		m.p.213-215℃
21(1) (2)****		(1)m.p.254-256℃ (2)m.p.259-261℃ (分解)
22		m.p.215-217℃
23		m.p.223-225℃ (分解)
24*		m.p.175-177℃ (分解)
25	 (cis)	m.p.182-183℃
26	 (trans)	m.p.217-218℃
27*		m.p.167-169℃ (分解)
28*		m.p.255-257℃ (分解)
29		m.p.141-142℃

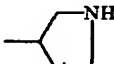
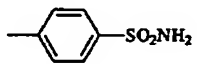
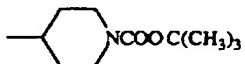

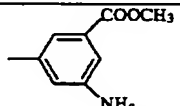
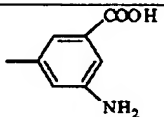
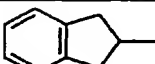
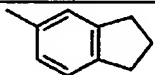
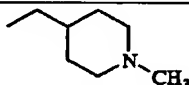
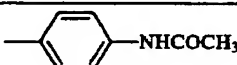
* 1 塩酸塩

**** ナトリウム塩

【0250】

【表11】

第7表 (その3)

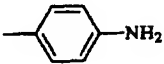
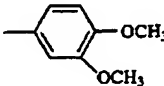
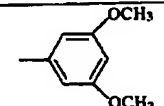
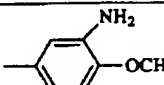


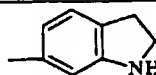

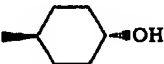
製造例番号	R ¹	物理恒数等
30*		m.p.214-216℃ (分解)
31		m.p.258-260℃
32		m.p.120-122℃
33		m.p.186-189℃
34		m.p.180-181℃
35		m.p.156-157℃
36		m.p.204-207℃
37		m.p.223-224℃
38		m.p.178-184℃
39		m.p.198-202℃

* 1 塩酸塩

【0251】

【表12】

第7表 (その4)

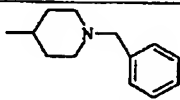
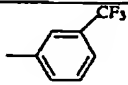
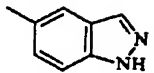
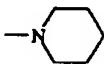
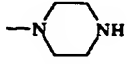
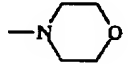
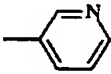

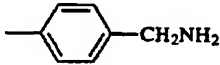
製造例番号	R ¹	物理恒数等
40*		m.p.164-168℃ (分解)
41		m.p.190-192℃
42		m.p.170-172℃
43*		m.p.174-178℃ (分解)
44		m.p.213-215℃
45		m.p.>220℃
46*		m.p.170-178℃ (分解)
47		m.p.172-173℃
48	 (trans)	m.p.165-166℃
49	-C ₂ H ₅	m.p.171-173℃

* 1 塩酸塩

【0252】

【表13】

第7表 (その5)

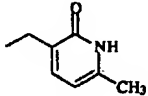
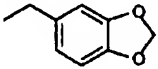
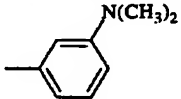
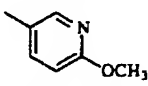
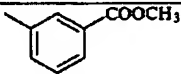
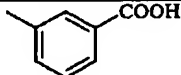
製造例番号	R ¹	物理恒数等
50		m.p.166-168℃
51		m.p.120-123℃
52		m.p.244-246℃
53		m.p.174-175℃
54	$-(CH_2)_3OH$	m.p.148-150℃
55*		m.p.245-247℃ (分解)
56		m.p.163-165℃
57		m.p.173-175℃
58		m.p.137-140℃
59*		m.p.230-233℃ (分解)

*1 塩酸塩

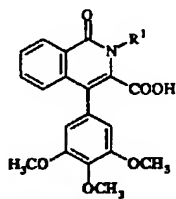
【0253】

【表14】

第7表 (その6)

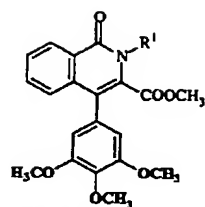
製造例番号	R ¹	物理恒数等
60		m.p.214-215℃
61		m.p.125-127℃
62*		m.p.137-139℃ (分解)
63*		m.p.85-86℃
64		m.p.207-208℃
65		m.p.268-269℃

*1 塩酸塩



第8表

製造例番号	R ¹	物理恒数等
66	-NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.200-201℃ (分解)



第9表 (その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
67	-NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.206-208℃
68	-NH ₂	m.p.209-211℃
69	-NHCOCH ₃	m.p.136-139℃
70	-N(COCH ₃) ₂	m.p.184-185℃
71	-N(CH ₃)(COOC(CH ₃) ₃)	—
72	-NHCH ₃	m.p.218-220℃
73	-N(CH ₂ CH ₂ OH)(COOC(CH ₃) ₃)	—
74	-NHCH ₂ CH ₂ OH	m.p.167-168℃

【0255】

【表16】

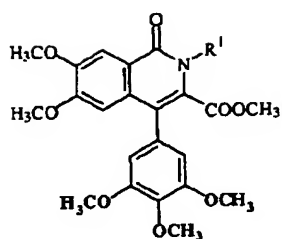
第9表 (その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
75	-NHCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	m.p.126-127℃
76	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	m.p. 147-148℃
77	-NHCH ₂ CH ₃	m.p.149-151℃
78		—
79		m.p.191-194℃
80		m.p.155-157℃

Ph: フェニル基

【0256】

【表17】



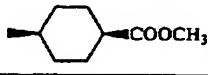
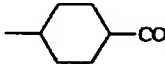
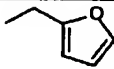
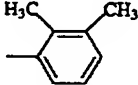
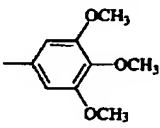
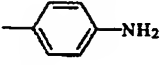
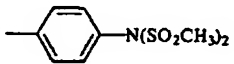
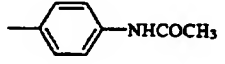
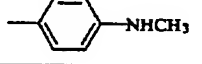
第10表 (その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
81		m.p.199-200℃
82		m.p.238-239℃
83		m.p.148-152℃
84		m.p.230-231℃
85		—

【0257】

【表18】

第10表 (その2)

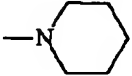
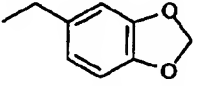
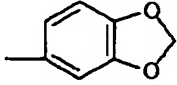
製造例番号	R ¹	物理恒数等
86	-NHCH ₃	m.p.189-190℃
87	 (cis)	m.p.110-113℃
88		m.p.193-198℃
89		m.p.142-143℃
90		m.p.202-203℃
91		m.p.232-233℃
92(1) (2)*		(1)m.p.203-205℃ (2)m.p.>230℃
93		m.p.>230℃
94		m.p.235-237℃
95		m.p.239-241℃

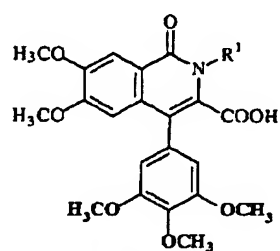
* 1 塩酸塩

【0258】

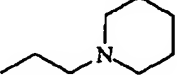
【表19】

第10表 (その3)

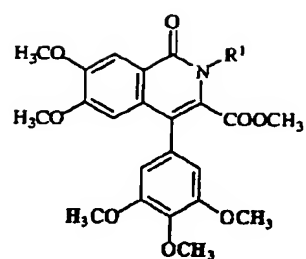
製造例番号	R ¹	物理恒数等
96		m.p.125-128℃
97		m.p.185-186℃
98		m.p.>250℃



第11表

製造例番号	R ¹	物理恒数等
99(1) (2)****	H	(1)m.p.>250℃ (2)m.p.>250℃
100		m.p.198-200℃

****ナトリウム塩



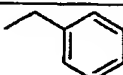
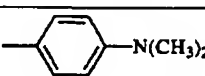
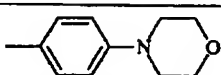
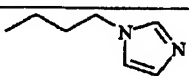
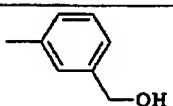
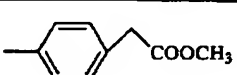
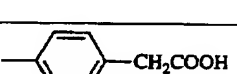
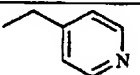

第12表 (その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
101		m.p.>250℃
102		m.p.214-216℃
103		m.p.194-195℃
104		m.p.233-235℃
105		m.p.132-134℃

【0260】

【表21】

第12表 (その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
106		m.p.182-183℃
107*		m.p.226-228℃
108*		m.p.223-227℃ (分解)
109		m.p.158-160℃
110		m.p.204-205℃
111		m.p.187-188℃
112****		m.p.132-136℃ (分解)
113	-H	m.p.204-207℃
114*		m.p.218-220℃ (分解)
115		m.p.117-119℃

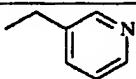
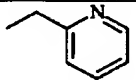
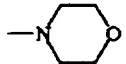
*1 塩酸塩

****ナトリウム塩

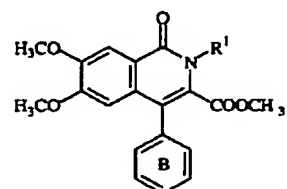
【0261】

【表22】

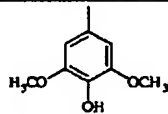
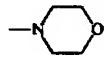
第12表 (その3)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
116*		m.p.209-211℃ (分解)
117*		m.p.155-157℃ (分解)
118		m.p.219-220℃

*1 塩酸塩

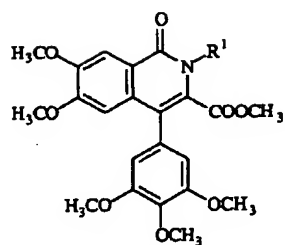


第13表

製造例番号	環B	R ¹	物理恒数等
119			m.p.>250℃

【0262】

【表23】



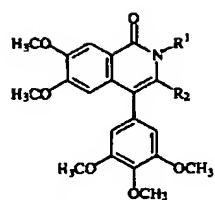
第14表

製造例番号	R ¹	物理恒数等
120*		m.p.178-179℃ (分解)
121		m.p.217-218℃
122		m.p.>250℃
123		m.p.241-244℃
124		m.p.215-218℃
125		m.p.226-227℃ (分解)
126		m.p.>250℃

*1 塩酸塩

【0263】

【表24】

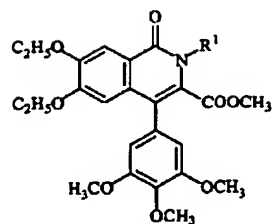


第15表

製造例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
127	-CH ₃	-COOCH ₃	m.p.170-171℃
128	-CH ₃	-COOH	m.p.>270℃
129	-CH ₃	-CON	m.p.188-190℃
130	-CH ₃	-CONH	m.p.>210℃
131	-CH ₃	-CON-CH ₂ CH ₂ OH	m.p.133-134℃
132		-COOCH ₂ Si(CH ₃) ₃	m.p.191-192℃

【0264】

【表25】



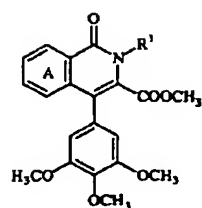
第16表

製造例番号	R ¹	物理恒数等
133		m.p.195-197℃
134		m.p.182-184℃
135		m.p.204-206℃
136(1)* (2)		(1)m.p.222-225℃ (分解) (2)m.p.170-172℃
137		m.p.161-163℃
138*		m.p.206-208℃ (分解)
139		m.p.145-147℃
140		m.p.197-199℃

*1 塩酸塩

【0265】

【表26】



第17表 (その1)

製造例番号	環A	R ¹	物理恒数等
141			m.p. 169-170℃
142			m.p. 196-198℃
143			m.p. 223-225℃
144			m.p. 209-211℃
145			m.p. 182-183℃

【0266】

【表27】

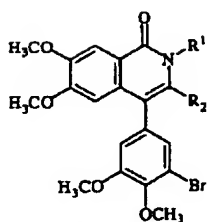
第17表 (その2)

製造例番号	環A	R ¹	物理恒数等
146			m.p. 216-217℃
147			m.p. 206-208℃
148			m.p. 235-237℃
149*			m.p. 210-212℃ (分解)
150			m.p. 235-237℃ (分解)
151			m.p. 210-211℃

* 1 塩酸塩

【0267】

【表28】

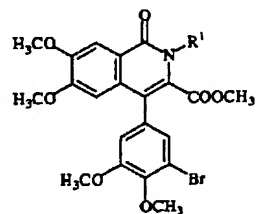


第18表

製造例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
152		-COOH	m.p.184-186℃
153		-COOCH ₃	m.p.223-225℃
154		-CONH ₂	m.p.258-261℃
155		-CONHCH ₃	m.p.249-252℃

【0268】

【表29】



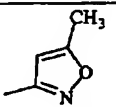
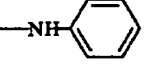
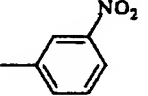
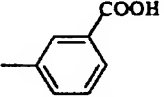

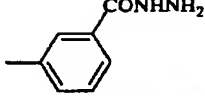
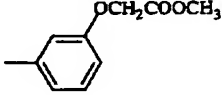
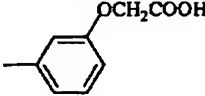
第19表 (その1)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
156		m.p.198-200℃
157		m.p.>250℃
158		m.p.261-263℃
159	-CH ₂ COOCH ₃	m.p.185-186℃
160	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	m.p.156-157℃
161	-CH ₂ COOH	m.p.200-202℃
162	-C ₂ H ₄ OC ₂ H ₄ OH	m.p.144-146℃
163		m.p.224-225℃
164	-C ₂ H ₄ NHCOOC(CH ₃) ₃	m.p.174-176℃

【0269】

【表30】

第19表 (その2)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
165*	$-\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2$	m.p.188-190℃ (分解)
166		m.p.209-211℃
167		m.p.132-135℃
168		m.p.245-246℃
169	$-\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$	m.p.154-156℃
170		m.p.246-247℃
171		m.p.201-202℃
172		m.p.162-163℃
173		m.p.184-185℃
174		m.p.252-253℃

*1 塩酸塩

【0270】

【表31】

第19表 (その3)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
175		m.p.118-119℃
176		m.p.241-242℃
177		m.p.>250℃
178		m.p.131-132℃
179		m.p.211-212℃
180		m.p.153-154℃
181**		m.p.210-211℃ (分解)
182*		m.p.216-217℃ (分解)
183		m.p.215-216℃
184		m.p.105-106℃


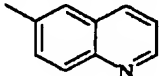
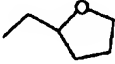
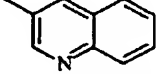
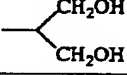
* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0271】

【表32】

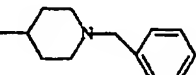

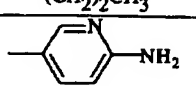
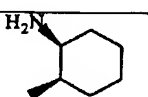

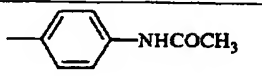
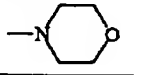

第19表 (その4)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
185	$-(CH_2)_3OCO-$ 	m.p.119-120℃
186	$-(CH_2)_3CH_3$	m.p.140-141℃
187	$-CH_2CONH_2$	m.p.213-216℃
188		m.p.>230℃
189		m.p.180-182℃
190		m.p.122-124℃
191		m.p.193-196℃
192	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	m.p.151-154℃
193	$-(CH_2)_3NHCOOC(CH_3)_3$	m.p.129-132℃
194	$-(CH_2)_3OCH_3$	m.p.138-140℃

【0272】

【表33】

第19表 (その5)

製造例番号	R ¹	物理恒数等
195		m.p.129-131℃
196		m.p.187-189℃
197	$-(CH_2)_2CH_3$	m.p.166-168℃
198		m.p.223-226℃ (分解)
199*	$-(CH_2)_4NH_2$	m.p.172-178℃ (分解)
200*		m.p.210-214℃ (分解)
201*		m.p.189-192℃ (分解)
202		m.p.192-194℃
203		m.p.195-196℃
204		m.p.218-222℃

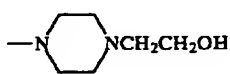
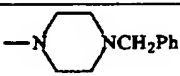
*1 塩酸塩

Ph: フェニル基を表す

【0273】

【表34】

第19表 (その6)

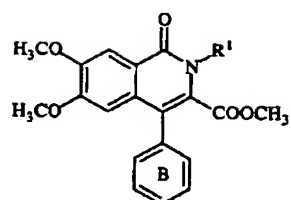
製造例番号	R ¹	物理恒数等
205*		m.p.244-246℃ (分解)
206		m.p.135-136℃
207*	$-(CH_2)_3NH_2$	m.p.210-212℃ (分解)

*1 塩酸塩

Ph: フェニル基を表す

【0274】

【表35】



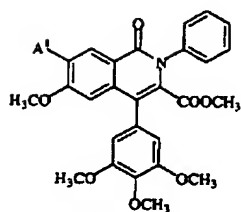
第20表

製造例番号	R ¹	環B	物理恒数等
208*			m.p.>230℃
209*			m.p.>230℃
210			m.p.>230℃
211			m.p.206-208℃
212			m.p.239-241℃

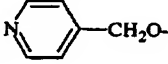
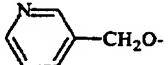
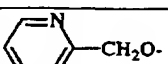
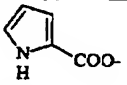
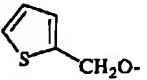
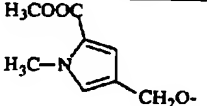
*1 塩酸塩

【0275】

【表36】



第21表

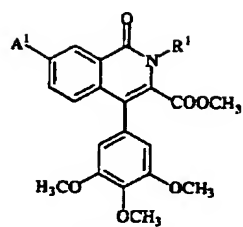
製造例番号	A ^I	物理恒数等
213	PhCH ₂ O-	m.p.235-237℃
214	HO-	m.p.210-212℃
215*	 CH ₂ O-	m.p.151-152℃
216*	 CH ₂ O-	m.p.145-146℃
217*	 CH ₂ O-	m.p.107-109℃
218	 COO-	m.p.234-235℃
219	 CH ₂ O-	m.p.215-216℃
220	 CH ₂ O-	m.p.193-195℃

* 1 塩酸塩

Ph: フェニル基を表す

【0276】

【表37】



第22表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
221	PhCH ₂ O-		m.p.148-149℃
222*	PhCH ₂ O-		m.p.207-208℃ (分解)
223	HO-		m.p.230-231℃
224*	HO-		m.p.254-255℃ (分解)
225**			m.p.194-197℃ (分解)
226**			m.p.193-197℃ (分解)
227**			m.p.203-206℃ (分解)

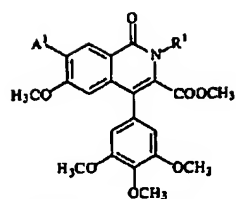
*1 塩酸塩

**2 塩酸塩

Ph: フェニル基を表す

【0277】

【表38】



第23表 (その1)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
228*	PhCH ₂ O-		m.p.161-163℃ (分解)
229*	HO-		m.p.170-172℃ (分解)
230(1)	(CH ₃) ₃ COOCH ₂ O-		m.p.203-204℃
230(2)*	HOOCCH ₂ O-		m.p.170-172℃ (分解)
231(1)			m.p.156-158℃
231(2)*			m.p.168-170℃ (分解)
232(1)	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ O-		m.p.203-204℃
232(2)**	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ O-		m.p.>220℃
233(1)	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O-		m.p.152-154℃
233(2)*	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O-		m.p.138-145℃ (分解)

* 1 塩酸塩

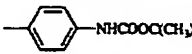
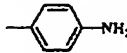
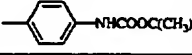
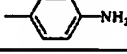
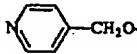
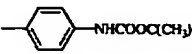
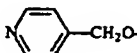
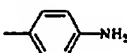
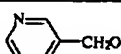
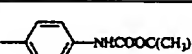


** 2 塩酸塩

Ph: フェニル基を表す

【0278】

【表39】

第23表 (その2)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
234(1)	CH ₃ CH ₂ O-		m.p.227-229℃
234(2)*	CH ₃ CH ₂ O-		m.p.197-200℃ (分解)
235(1)	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-		m.p.245-247℃
235(2)*	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-		m.p.165-170℃ (分解)
236(1)	 -CH ₂ O-		m.p.143-145℃
236(2)**	 -CH ₂ O-		m.p.191-196℃ (分解)
237(1)	 -CH ₂ O-		m.p.131-132℃
237(2)**	 -CH ₂ O-		m.p.186-190℃ (分解)

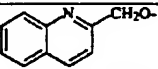
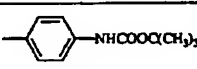
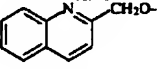
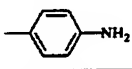
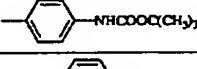
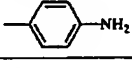
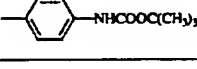
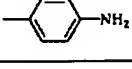
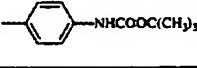
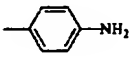
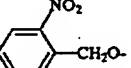
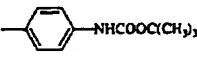
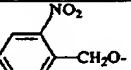
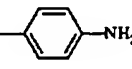
* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0279】

【表40】

第2.3表 (その3)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
238(1)			m.p.172-173℃
238(2)**			m.p.183-186℃ (分解)
239(1)	HO(CH ₂) ₂ O-		m.p.139-140℃
239(2)*	HO(CH ₂) ₂ O-		m.p.174-176℃ (分解)
240(1)	Ph(CH ₂) ₂ O-		m.p.224-225℃
240(2)*	Ph(CH ₂) ₂ O-		m.p.146-149℃ (分解)
241(1)	PhCOCH ₂ O-		m.p.218-219℃
241(2)*	PhCOCH ₂ O-		m.p.175-177℃ (分解)
242(1)			m.p.149-151℃
242(2)*			m.p.154-156℃ (分解)

*1 塩酸塩

**2 塩酸塩

Ph: フェニル基を表す

【0280】

【表41】

第23表 (その4)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
243(1)			m.p.138-139℃
243(2)*			m.p.225-227℃ (分解)
244(1)			粉末状
244(2)*			m.p.166-167℃ (分解)
245(1)			m.p.205-206℃
245(2)*			m.p.195-197℃ (分解)
246(1)			m.p.193-195℃
246(2)*			m.p.237-239℃ (分解)
247(1)			m.p.183-185℃
247(2)*			m.p.235-237℃ (分解)

*1 塩酸塩

【0281】

【表42】

第23表 (その5)

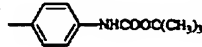




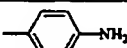
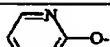
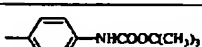
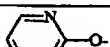

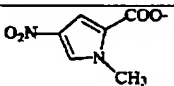
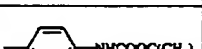
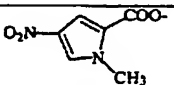

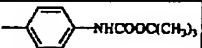
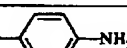
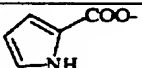
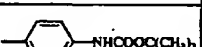
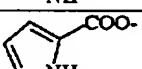

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
248(1)			m.p.216-217℃
248(2)*			m.p.151-153℃ (分解)
249(1)			m.p.190-191℃
249(2)*			m.p.205-208℃ (分解)
250(1)			m.p.176-178℃
250(2)*			m.p.167-169℃ (分解)
251(1)			m.p.230-232℃ (分解)
251(2)*			m.p.156-158℃ (分解)
252(1)			m.p.216-217℃
252(2)*			m.p.185-190℃ (分解)

*1 塩酸塩

【表43】

【0282】

第23表 (その6)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
253(1)	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}-$		m.p.229-230℃
253(2)*	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}-$		m.p.197-200℃ (分解)
254(2)*			m.p.>230℃
254(3)*			m.p.192-195℃ (分解)
255(1)			m.p.223-224℃
255(2)**			m.p.186-188℃ (分解)
256(1)			m.p.232-233℃
256(2)*			m.p.220-223℃ (分解)
257(1)	$\text{PhCOO}-$		m.p.234-235℃
257(2)*	$\text{PhCOO}-$		m.p.175-176℃ (分解)
258(1)			—
258(2)*			m.p.180-182℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

Ph: フェニル基を表す

【0283】

【表44】

第23表 (その7)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
259(1)			m.p.213-215℃
259(2)**			m.p.178-182℃ (分解)
260(1)			m.p.143-145℃
260(2)*			m.p.151-155℃ (分解)
261(1)			m.p.145-146℃
261(2)**			m.p.196-200℃ (分解)
262(1)			m.p.142-144℃
262(2)*			m.p.165-168℃ (分解)

* 1 塩酸塩
 ** 2 塩酸塩

【0284】

【表45】

第23表 (その8)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
263(1)			m.p.138-139℃
263(2)*			m.p.159-160℃ (分解)
264(1)			—
264(2)*			m.p.160-164℃ (分解)
265(1)			—
265(2)**			m.p.218-219℃ (分解)
266(1)			—
266(2)*			m.p.161-162℃ (分解)
267(1)			m.p.116-119℃
267(2)**			m.p.225-227℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0285】

【表46】

第23表 (その9)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
268(1)			m.p.209-210℃
268(2)**			m.p.83-84℃ (分解)
269(1)			m.p.245-247℃ (分解)
269(2)**			m.p.216-218℃ (分解)
270(1)			m.p.237-240℃ (分解)
270(2)*			m.p.186-188℃ (分解)
271(1)			m.p.>250℃
271(2)*			m.p.179-180℃ (分解)
272(2)			m.p.193-194℃
272(3)*			m.p.>230℃

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0286】

【表47】

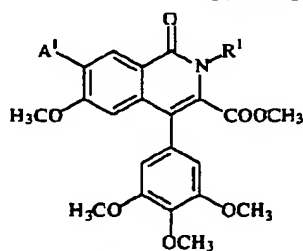
第23表 (その10)

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
273(1)			m.p.159-160℃
273(2)*			m.p.178-180℃ (分解)
274(1)			m.p.141-142℃
274(2)*			m.p.177-179℃ (分解)
275(1)			m.p.148-149℃
275(2)*			m.p.180-183℃ (分解)
276(1)			m.p.227-228℃
276(2)*			m.p.195-197℃ (分解)
277(1)			—
277(2)*			m.p.171-174℃ (分解)

*1 塩酸塩

【0287】

【表48】



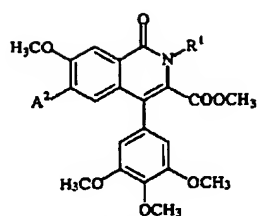
第24表

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
278*			m.p.221-223℃ (分解)
279*			m.p.108-110℃ (分解)

*1 塩酸塩

【0288】

【表49】



第25表 (その1)

製造例 番号	A ²	R ¹	物理恒数等
280	PhCH ₂ O-		m.p.198-199℃
281	HO-		m.p.228-229℃
282*	PhCH ₂ O-		m.p.174-177℃ (分解)
283*	HO-		m.p.175-180℃ (分解)
284(1)	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O-		m.p.200-202℃
284(2)*	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O-		m.p.175-180℃ (分解)
285(1)	CH ₃ CH ₂ O-		m.p.196-198℃
285(2)*	CH ₃ CH ₂ O-		m.p.189-190℃ (分解)
286(1)	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-		m.p.186-187℃
286(2)*	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-		m.p.205-210℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

Ph: フェニル基を表す

【0289】

【表50】

第25表 (その2)

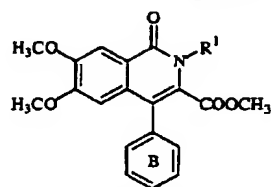
製造例番号	A ²	R ¹	物理恒数等
287(1)	HO(CH ₂) ₂ O-		m.p.138-139℃
287(2)*	HO(CH ₂) ₂ O-		m.p.195-200℃ (分解)
288(1)			m.p.219-221℃
288(2)**			m.p.215-220℃ (分解)
289(1)			m.p.189-190℃
289(2)**			m.p.208-210℃ (分解)
290(1)			m.p.171-173℃
290(2)**			m.p.188-189℃ (分解)
291(1)			m.p.221-223℃
291(2)*			m.p.160-162℃ (分解)
292(1)			m.p.202-203℃
292(2)**			m.p.187-190℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0290】

【表51】

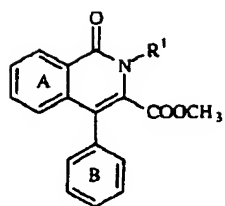


第26表

製造例番号	R ¹	環B	物理恒数等
293			m.p.234-235℃
294			m.p.228-230℃

【0291】

【表52】



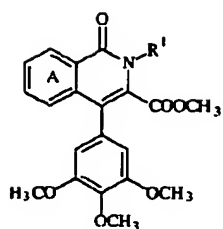
第27表

製造例 番号	環A	環B	R ¹	物理恒数等
295*				m.p.>220℃
296				m.p.168-171℃
297				m.p.176-178℃
298			-NHCOCF ₃	m.p.167-169℃
299				m.p.189-191℃

* 1 塩酸塩

【0292】

【表53】

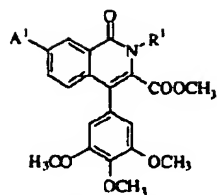


第28表

製造例番号	環A	R ¹	物理恒数等
300**			m.p.184-186℃ (分解)
301*			m.p.165-168℃ (分解)
302*			m.p.138-141℃ (分解)
303*			m.p.228-231℃ (分解)
304*			m.p.214-217℃ (分解)
305*			m.p.136-138℃ (分解)
306*			m.p.144-146℃ (分解)
307*			m.p.146-148℃ (分解)
308			m.p.117-119℃ *m.p.141-144℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

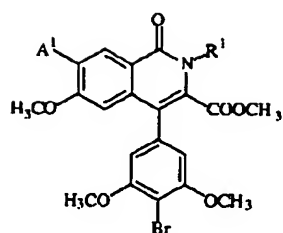


第29表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
309**			m.p.242-243℃ (分解)
310*			m.p.190-195℃ (分解)
311(1)			m.p.150-151℃
311(2)**			m.p.232-233℃ (分解)
312(1)			m.p.144-145℃
312(2)**			m.p.208-209℃ (分解)
313(1)			m.p.136-138℃
313(2)**			m.p.207-208℃ (分解)
314*			m.p.240-242℃ (分解)
315*			m.p.232-235℃ (分解)
316*			m.p.181-183℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

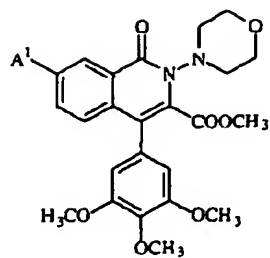


第30表

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
317			m.p.168-169℃
318*			m.p.194-196℃ (分解)
319(1) (2)*	HO-		(1)m.p.171-172℃ (2)m.p.238-242℃ (分解)
320**			m.p.213-214℃ (分解)
321**			m.p.196-199℃ (分解)
322**			m.p.186-188℃ (分解)
323**			m.p.240-243℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩



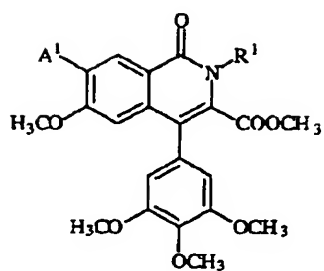
第31表

製造例 番号	A ¹	物理恒数等
324		m.p.173-174℃
325	HO-	m.p.>250℃
326*		m.p.193-196℃ (分解)
327*		m.p.135-138℃ (分解)
328*		m.p.138-139℃ (分解)

* 1 塩酸塩

【0296】

【表57】



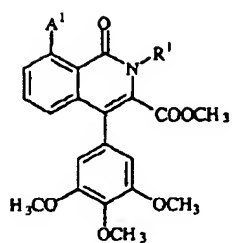
第32表

製造例 番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
329			m.p.175-178℃ (分解)
330(1)			m.p.237-240℃ (分解)
330(2)*			m.p.210-212℃ (分解)
331**			m.p.193-195℃ (分解)
332***			m.p.210-212℃ (分解)
333**			m.p.210-215℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

*** 3 塩酸塩



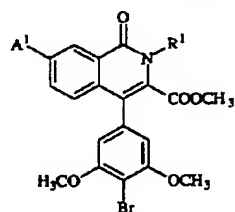
第33表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
334	H		m.p. 203-205℃
335			m.p. 232-234℃ (分解)
336			m.p. 241-243℃
337*	HO-		m.p. 222-224℃ (分解)

* 1 塩酸塩

【0298】

【表59】



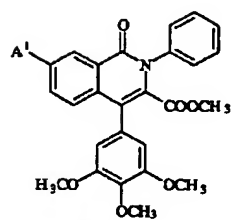
第34表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
338			m.p. 143-145℃
339*			m.p. 168-171℃ (分解)
340(1) (2)*	HO-		(1)m.p. >250℃ (2)m.p. 247-249℃ (分解)

* 1 塩酸塩

【0299】

【表60】



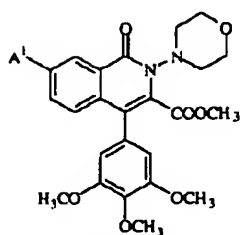
第35表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
341		m.p.148-149℃
342	HO-	m.p.236-238℃
343*		m.p.209-212℃ (分解)
344*		m.p.171-172℃ (分解)
345*		m.p.228-230℃ (分解)
346*		m.p.151-153℃ (分解)
347*		m.p.126-128℃ (分解)

* 1 塩酸塩

【0300】

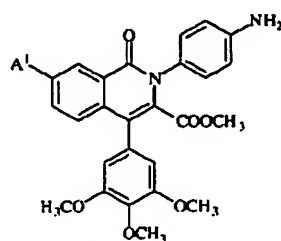
【表61】



第36表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
348*		m.p.142-147℃ (分解)

* 1 塩酸塩

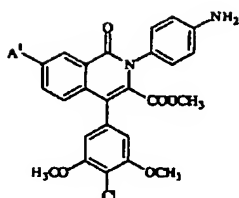


第37表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
349**		m.p.170-173℃ (分解)
350**		m.p.188-192℃ (分解)
351*		m.p.208-213℃ (分解)
352*		m.p.121-123℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩



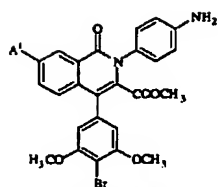
第38表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
353*		m.p.203-205℃ (分解)
354	HO-	m.p.>250℃
355**		m.p.210-213℃ (分解)
356**		m.p.213-216℃ (分解)
357**		m.p.222-225℃ (分解)
358**		m.p.210-215℃ (分解)

*1 塩酸塩 **2 塩酸塩

【0302】

【表63】



第39表

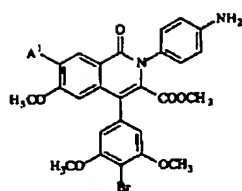
製造例番号	A ¹	物理恒数等
359**		m.p.194-197℃ (分解)
360**		m.p.204-206℃ (分解)
361**		m.p.205-208℃ (分解)
362**		m.p.235-239℃ (分解)
363*		m.p.235-238℃ (分解)
364**		m.p.208-210℃ (分解)

* 1 塩酸塩

** 2 塩酸塩

【0303】

【表64】



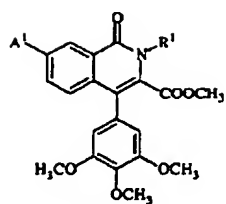
第40表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
365*		m.p.184-187℃ (分解)
366*		m.p.178-182℃ (分解)
367*	NCCH ₂ O-	m.p.172-175℃ (分解)
368**		m.p.215-218℃ (分解)

* 1 塩酸塩
** 2 塩酸塩

【0304】

【表65】

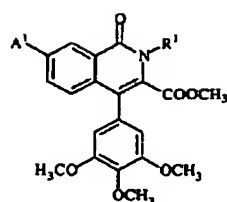


第41表

製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
369	HO-		m.p.149-151℃
370	HO-		m.p.> 250℃
371***			m.p.190-200℃ (分解)
372**			m.p.185-190℃ (分解)
373(1)			m.p.148-150℃
373(2)*			m.p.221-224℃ (分解)
374			m.p.206-209℃
375(1)			m.p.216-218℃ (分解)
375(2)*			m.p.237-240℃ (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩 *** 3 塩酸塩
Fmoc: 9-フルオレニルメチルカルボニル基を表す

【表66】



第42表

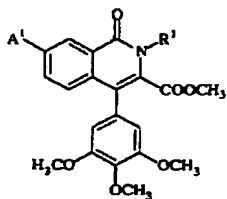
製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
376(1)			m.p. 150-153℃
376(2)*			m.p. 164-165℃ (分解)
377**			m.p. 212-215℃ (分解)
378**			m.p. 215-218℃ (分解)
379**			m.p. 215-218℃ (分解)
380*			m.p. > 230℃
381*			m.p. 126-130℃ (分解)
382*			m.p. 133-138℃ (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0306】

【表67】



第43表

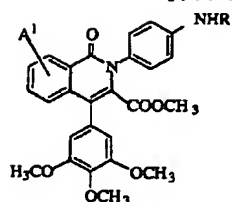
製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
383			m.p. 194-198℃
384(1)			m.p. 190-195℃ (分解)
384(2)			m.p. 190-195℃ (分解)
385*			m.p. 226-228℃ (分解)
386			m.p. 232-234℃

* 1 塩酸塩

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0307】

【表68】



(製造例387～393においては、Rは水素原子、
製造例394においては、Rはメタンスルホニル基を表す。)

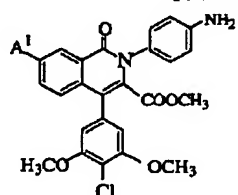
第44表

製造例番号	A ¹	A ¹ の置換位置	物理恒数等
387	HO-	8	m.p.233-235℃
388**		8	m.p.201-204℃ (分解)
389**		8	m.p.222-224℃ (分解)
390**		8	m.p.239-244℃ (分解)
391**		8	m.p.220-224℃ (分解)
392*		8	m.p.224-228℃ (分解)
393**		7	m.p.211-215℃ (分解)
394		7	m.p.135-137℃

*1 塩酸塩 **2 塩酸塩

【0308】

【表69】



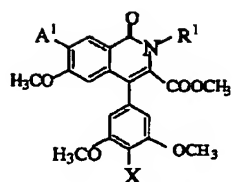
第45表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
395**		m.p.248-252℃ (分解)
396*		m.p.234-238℃ (分解)
397**		m.p.226-230℃ (分解)
398**		m.p.201-205℃ (分解)

*1 塩酸塩 **2 塩酸塩

【0309】

【表70】



(製造例399においては、Xは臭素原子、製造例400～407においては、Xはメチル基を表す。)

第46表

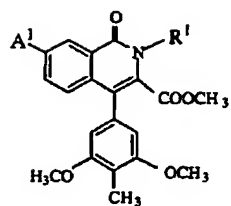
製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
399*			m.p.185-188℃ (分解)
400			m.p.164-165℃
401*			m.p.205-208℃ (分解)
402	HO-		m.p.> 250℃ (分解)
403*	HO-		m.p.235-240℃ (分解)
404**			m.p.210-213℃ (分解)
405**			m.p.212-217℃ (分解)
406**			m.p.206-209℃ (分解)
407**			m.p.198-201℃ (分解)

*1 塩酸塩 **2 塩酸塩

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0310】

【表71】



第47表

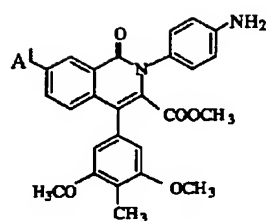
製造例番号	A ¹	R ¹	物理恒数等
408			m.p.132-134℃
409*			m.p.188-191℃ (分解)
410	HO-		m.p.234-235℃
411*	HO-		m.p.245-249℃ (分解)
412**			m.p.229-234℃ (分解)
413**			m.p.200-205℃ (分解)
414**			m.p.203-206℃ (分解)

* 1 塩酸塩 ** 2 塩酸塩

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0311】

【表72】



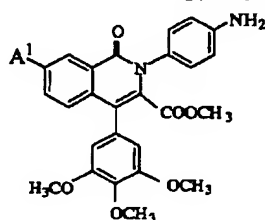
第48表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
415**		m.p.205-209℃ (分解)
416**		m.p.194-198℃ (分解)
417***		m.p.190-200℃ (分解)
418**		m.p.185-189℃ (分解)
419**		m.p.198-202℃ (分解)
420*		m.p.237-243℃ (分解)
421**		m.p.168-171℃ (分解)

*1 塩酸塩 **2 塩酸塩 ***3 塩酸塩

【0312】

【表73】

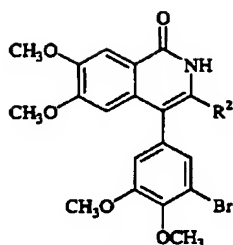


第49表

製造例番号	A ¹	物理恒数等
422(1)		m.p.230-231℃
422(2)		1 硫酸塩 m.p.232-236℃ (分解)
423		2 メタンスルホン酸塩 m.p.> 250℃
424		1 硫酸塩 m.p.221-223℃ (分解)
425		2 メタンスルホン酸塩 m.p.190-193℃

【0313】

【表74】

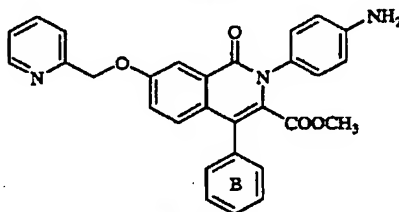


第50表

実施例番号	R ²	物理恒数等
426	-COOH	m. p. >220℃
427	-COOCH ₃	m. p. 204-205℃

【0314】

【表75】



第51表

実施例番号	環B	物理恒数等
428 (3) =		m. p. 196-199℃ (分解)
429		m. p. 202-205℃

**2塩酸塩

【0315】製造例 1

7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリノ-3-カルボン酸5.0g、4-アミノモルホリン6.2gを1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン20mlに溶解し、100℃で終夜撹拌する。反応液にクロロホルム及び水を加えて抽出し、抽出液(クロロホルム層)を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-3-カルボキシ-6-メトキシ-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。本品をジメチルホルムアミド15mlに溶解し、炭酸カリウム2.1g、ヨウ化メチル1.27mlを加え、室温で30分撹拌する。酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にジエチルエーテルを加え結晶化することにより、第4表記載の7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン3.4gを得る。

【0316】製造例 2

製造例1の目的化合物2.8gにメタノール100ml、ジメチルホルムアミド100ml、パラジウム炭素100mgを加え水素雰囲気下(1気圧)、室温で1.5時間撹拌する。触媒を濾去した後、濾液を濃縮する。析出晶を濾取して、ジエチルエーテルで洗浄することにより、第4表記載の7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン2.26gを得る。

【0317】製造例 3

製造例2の目的化合物300mgのジメチルホルムアミド溶液3mlに、2-ピコリルクロリド・塩酸塩118mg、炭酸カリウム182mgを加え50℃で終夜撹拌する。酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣(化合物名: 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノ

ン)を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液150μlを加え室温で30分間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄することにより、第4表記載の6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩279mgを得る。

【0318】製造例 4

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリノ-3-カルボン酸(参考例71の目的化合物)12.8gに1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン60ml、N-メチルモルホリン4.15ml、N-tert-ブトキシカルボニル-p-フェニレンジアミン6.78gを加え80℃で終夜攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、飽和クエン酸水溶液及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。本品をジメチルホルムアミド60mlに溶解し、氷冷下で炭酸カリウム4.14g、ヨウ化メチル1.87mlを加え室温で終夜攪拌した後、水および酢酸エチルを加えて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第5表記載の7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン14.2gを得る。

【0319】製造例 5

製造例4の目的化合物17.0gのテトラヒドロフラン(150ml)-メタノール(100ml)混合溶液に、パラジウム炭素1.0gを窒素雰囲気下に加えた後、1時間接触還元(3気圧)する。パラジウム炭素を濾去し、溶媒を留去後残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第5表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン13.3gを得る。

【0320】製造例 6

(1)製造例5の目的化合物200mgをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、炭酸カリウム92mg、2-ヒコリルクロリド・塩酸塩55mgを加え、60℃で終夜攪拌した後、水および酢酸エチルを加えて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、2-

[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン207mgを得る。

【0321】(2)本品をクロロホルム5mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液8mlを加え室温で5分間攪拌し、生じた懸濁液にメタノール1mlを加えた後、終夜攪拌する。ジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取することにより、第5表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩180mgを得る。

【0322】製造例 7

(1)製造例5の目的化合物250mg、3-ヒドロキシメチルキノリン98mg、トリフェニルホスフィン215mgをTHF10mlに溶解した後、アゾジカルボン酸ジエチル97.3μlを加えて室温で10分間攪拌する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-キノリルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0323】(2)本品をクロロホルム3mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液5mlを加えて室温で5分間攪拌し、生じた懸濁液にメタノール1mlを加えた後、終夜攪拌する。反応液にジエチルエーテルを加えて、析出晶を濾取することにより、第5表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-キノリルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩140mgを得る。

【0324】製造例 8

(1)製造例5の目的化合物10.0gをクロロホルム20mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液60mlを加えて室温で終夜攪拌する。生じた懸濁液に氷冷下で2N水酸化ナトリウム水溶液120mlを加えて中和した後、酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を少量の酢酸エチルに溶解した後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、2-(4-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン5.47gを得る。

【0325】(2)本品5.47gをアセトニトリル50mlと1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン5mlの混合溶媒に溶解し、クロロギ酸-9-フルオレニル

メチル 2.8 g を加えて室温で 10 分間攪拌する。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製することにより、第 5 表記載の 2-〔4-（9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ）フェニル〕-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン 3.38 g を得る。

【0326】製造例 9

（1）製造例 8-（2）の目的化合物 418 mg、2-ヒドロキシメチルチオフェン 97.6 μl、トリフェニルホスフィン 270 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解した後、アゾジカルボン酸ジエチル 162 μl を加えて室温で 10 分間攪拌する。反応終了後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、2-〔4-（9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ）フェニル〕-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（2-チエニルメチルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0327】（2）本品をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、ヒペリジン 50 μl を加え室温で終夜攪拌する。水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝1：4）で精製することにより、2-（4-アミノフェニル）-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（2-チエニルメチルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン 187 mg を得る。m. p. 205-206℃

（3）本品 155 mg をクロロホルム 5 ml に溶解し、該溶液に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 66 μl を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応液にジエチルエーテルを加え、析出物をろ取することにより、第 5 表記載の 2-（4-アミノフェニル）-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（2-チエニルメチルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩 76 mg を得る。

【0328】製造例 10

（1）6, 7-ジメトキシ-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソクマリン-3-カルボン酸（参考例 50 の目的化合物）2.0 g、アニリン 2.61 g を 1-メチル-2-ピロリジノン 5 ml に溶解し、120℃で終夜加熱攪拌する。反応溶液に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、3-カルボキシ-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン 1.98 g を得る。

【0329】（2）本品 1.97 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.16 g、ヨウ化メチル 1.59 g を加えて室温で終夜攪拌する。反応液にクロロホルム及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、第 6 表記載の 3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン 1.69 g を得る。

【0330】製造例 11-13, 11-a-13-a 対応原料化合物を製造例 10-（2）と同様に処理することにより第 6 表記載の下記各化合物を得る。

【0331】3-エトキシカルボニル-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例 11）

3-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例 12）

3-n-ブトキシカルボニル-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例 13）

3-エトキシカルボニル-4-（4-エトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル）-2-フェニル-1（2H）-イソキノリノン（製造例 11-a）

3-ベンジルオキシカルボニル-4-（4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル）-2-フェニル-1（2H）-イソキノリノン（製造例 12-a）3-n-ブトキシカルボニル-4-（4-n-ブトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル）-2-フェニル-1（2H）-イソキノリノン（製造例 13-a）

製造例 14-15

4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソクマリン-3-カルボン酸（参考例 51 の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例 1 と同様に処理することにより、第 7 表記載の下記各化合物を得る。

【0332】2-（2-クロロフェニル）-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例 14）

3-メトキシカルボニル-2-（2-ナフチル）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例 15）

製造例 16-18

参考例 51 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 4 と同様に処理することにより、第 7 表記載の下記各化合物を得る。

【0333】2-（4-n-ブチルフェニル）-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例 16）2-〔3, 5-ビス（メトキシカルボニル）フェニル〕-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメ

トキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 17)

3-メトキシカルボニル-2-(3-ニトロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 18)

製造例 19

参考例 51 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 1 と同様に処理することにより、第 7 表記載の 2-ジメチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0334】製造例 20

参考例 51 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 4 と同様に処理することにより、第 7 表記載の 3-メトキシカルボニル-2-(4-メトキシカルボニルフェニル) - 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0335】製造例 21

(1) 製造例 20 の目的化合物 1.51 g にメタノール 150 ml 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、60℃で終夜撹拌する。該反応液に更に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml を 2 回に分けて添加し、12 時間還流する。反応液を放冷後、水および酢酸エチルを加えて分液する。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第 7 表記載の 2-(4-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン 245 mg を得る。

【0336】(2) 本品 245 mg に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.50 ml を加えて加熱溶解する。水を留去した後、ジエチルエーテルを加えて結晶を浮取することにより、第 7 表記載の 2-(4-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・ナトリウム塩 245 mg を得る。

【0337】製造例 22

製造例 21 の目的化合物 200 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 69 mg 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 86 mg の塩化メチレン (10 ml) 溶液を室温で 30 分間撹拌した後、更にモルホリン 71 mg の塩化メチレン溶液 (2 ml) を加えて、室温で終夜撹拌する。反応終了後、当該混合物に水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第 7 表記載の 3-メトキシカルボニル-2-[4-(モルホリノカルボニル)フェニル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン 210 mg を得る。

【0338】製造例 23

製造例 21 の目的化合物と tert-ブチルカルバゼートを製造例 22 と同様に処理することにより、第 7 表記載の 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルヒドラジノカルボニル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0339】製造例 24

製造例 23 の目的化合物をジオキサン 2 ml に溶解し、4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 5 ml を加え、室温で撹拌する。当該混合物に更に 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 5 ml を添加し、3 時間撹拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; クロロホルム: メタノール = 30:1) で精製することにより、第 7 表記載の 3-メトキシカルボニル-2-[4-(ヒドラジノカルボニル)フェニル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0340】製造例 25-26

3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリノ-3-カルボン酸 (参考例 75 の目的化合物) 1.87 g、1, 4-ジアミノシクロヘキサン 1.14 g および N-メチルモルホリン 0.55 ml の 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (10 ml) 溶液を 100℃で 30 分間撹拌する。反応液を冷却し、塩酸酸性とした後、該溶液に酢酸エチル 20 ml を加える。水層に炭酸カリウムを加えて pH 9 とした後、メタノール 30 ml、テトラヒドロフラン 100 ml および tert-ブチルジカーボネート 5.44 g を加えて、室温で 6 時間撹拌する。反応液に 10% クエン酸水を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にメタノール 50 ml、酢酸エチル 100 ml 及び 2 M トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 2.5 ml を加えて、室温で 1 時間撹拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル = 10:1) で精製することにより、第 7 表記載の下記化合物を得る。

【0341】2-[シス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 25)

2-[トランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 26)

製造例 27-28

製造例 25-26 の目的化合物を製造例 24 と同様に処理することにより、第 7 表記載の下記化合物を得る。

【0342】2-(シス-4-アミノシクロヘキシル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例27)

2-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例28)

製造例 29

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例75の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例25記載の方法と同様に処理することにより、第7表記載の2-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0343】製造例 30

製造例29の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-(3-ピロリジニル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0344】製造例 31

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例75の目的化合物)500mgに1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン5ml、4-アミノベンゼンスルホンアミド920mgを加え90℃で3時間攪拌し、さらに120℃にて終夜攪拌する。反応液を放冷後、5%炭酸カリウム水溶液20ml及び酢酸エチル10mlを加えて分液する。水層に10%クエン酸水溶液を加えて酸性に調整した後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、2-(4-スルファモイルフェニル)-3-カルボキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。本品をメタノール5ml-酢酸エチル20ml混液に溶解する。該溶液に2Mトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液0.67mlを加え、室温で30分間攪拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:アセトン=9:1)で精製することにより、第7表記載の2-(4-スルファモイルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン88mgを得る。

【0345】製造例32

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-[4-(N-tert-

-ブトキシカルボニル)ピペリジル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0346】製造例 33

(1)製造例32の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、3-メトキシカルボニル-2-(4-ピペリジル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0347】(2)本品1.10gに10%炭酸カリウム水溶液及び酢酸エチルを加え抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル-2-(4-ピペリジル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0348】製造例 34

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7表記載の2-[3-アミノ-5-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0349】製造例 35

製造例34の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第7表記載の2-(3-アミノ-5-カルボキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0350】製造例 36-38

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0351】2-(2-インダニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例36)

2-(5-インダニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例37)

3-メトキシカルボニル-2-[(N-メチル-4-ピペリジル)メチル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例38)

製造例 39

(1)4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例51の目的化合物)1.42g、N-アセチル-p-フェニレンジアミン1.80gを1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン3mlに溶解し、130℃で4時間攪拌する。反応液に氷冷下0.1N塩酸を加えてpH2に調整する。該混合物を氷冷下攪拌し、析出晶をろ取して、水及びクロロホルムで順次洗浄することにより、2-(4-アセチルア

ミノフェニル) - 3-カルボキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン 1.02 g を得る。

【0352】(2) 本品 0.50 g をメタノール 10 ml - クロロホルム 10 ml 混液に溶解し、2 M トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 2 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した後、反応液を濃縮する。残渣に水及びクロロホルムを加えて抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第 7 表記載の 3-メトキシカルボニル-2-(4-アセチルアミノフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン 440 mg を得る。

【0353】製造例 40

製造例 39-(1) の目的化合物 0.50 g を 2 N 塩酸 10 ml に加え、12 時間加熱還流する。反応液に氷冷下、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH を 6~7 に調整する。析出晶をろ取し、水洗することにより、2-(4-アミノフェニル)-3-カルボキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン 0.40 g を得る。次いで、本品を製造例 39-(2) と同様に処理することにより、2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン 0.30 g を得る。更に、本品のクロロホルム溶液に 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 0.16 ml を加えた後、濃縮し、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、第 7 表記載の 2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・塩酸塩 0.28 g を得る。

【0354】製造例 41-42

参考例 51 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 1 又は 39 と同様に処理することにより、第 7 表記載の下記各化合物を得る。

【0355】2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 41)

2-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 42)

製造例 43

(1) 参考例 51 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 39 と同様に処理することにより、2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0356】(2) 本品を酢酸エチルに溶解し、該溶液

に 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液を加えた後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、第 7 表記載の 2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0357】製造例 44-45

参考例 75 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 4 又は 31 と同様に処理することにより、第 7 表記載の下記各化合物を得る。

【0358】3-メトキシカルボニル-2-[3-(2-オキシテトラヒドロフリル)]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 44)

3-メトキシカルボニル-2-[3-(2-オキシピロリジニル)]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 45)

製造例 46

(1) 参考例 75 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 4 又は 31 と同様に処理することにより、2-(6-インドリニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0359】(2) 本品を製造例 43-(2) と同様に処理することにより、第 7 表記載の 2-(6-インドリニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0360】製造例 47-50

参考例 75 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 4 又は 31 と同様に処理することにより、第 7 表記載の下記各化合物を得る。

【0361】2-シクロアピル-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 47)

2-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 48)

2-エチル-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 49)

2-[4-(1-ベンジル)ピペリジル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例 50)

製造例 51-53

参考例 51 の目的化合物と対応原料化合物とを製造例 1 又は 39 と同様に処理することにより、第 7 表記載の下記各化合物を得る。

【0362】3-メトキシカルボニル-2-(3-トリ

フルオロメチルフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例51)

2 - (5 (1H) - インダゾリル) - 3-メトキシカルボニル - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例52)

3-メトキシカルボニル - 2-ピペリジノ - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例53)

製造例 54

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第7表記載の2 - (3-ヒドロキシ-n-プロピル) - 3-メトキシカルボニル - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0363】製造例 55

(1) 参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、2 - [1 - (4-ベンジルオキシカルボニル) ピペラジニル] - 3-メトキシカルボニル - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る (本品は精製することなく、次行程へ供した)。

【0364】(2) 本品260mgを25%臭化水素-酢酸3mlに溶解し、室温で30分間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣のクロロホルム溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液75μlを添加し、析出品をろ取することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル - 2 - (1-ピペラジニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・塩酸塩95mgを得る。

【0365】製造例 56-58

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7表記載の下記各化合物を得る。

【0366】3-メトキシカルボニル - 2-モルホリノ - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例56)

3-メトキシカルボニル - 2 - (3-ピリジル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例57)

2 - [4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) フェニル] - 3-メトキシカルボニル - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例58)

製造例 59

製造例58の目的化合物300mgを25%臭化水素-酢酸10mlに溶解し、室温で終夜攪拌する。析出品をろ取して洗浄後、該結晶にクロロホルム及び炭酸水素ナ

トリウム水溶液を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、濃縮する。残渣を酢酸エチル3mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液150μlを加える。析出品をろ取することにより、第7表記載の2 - (4-アミノメチルフェニル) - 3-メトキシカルボニル - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・塩酸塩215mgを得る。

【0367】製造例 60-61

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第7記載の下記各化合物を得る。

【0368】3-メトキシカルボニル - 2 - [(6-メチル - 2-ピリジノン - 3-イル) メチル] - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例60)

3-メトキシカルボニル - 2 - (3, 4-メチレンジオキシベンジル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン (製造例61)

製造例 62-63

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例46と同様に処理することにより、第7記載の下記各化合物を得る。

【0369】2 - (3-ジメチルアミノフェニル) - 3-メトキシカルボニル - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・塩酸塩 (製造例62)

3-メトキシカルボニル - 2 - [3 - (6-メトキシ) ピリジル] - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノン・塩酸塩 (製造例63)

製造例 64

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第7表記載の3-メトキシカルボニル - 2 - (3-メトキシカルボニルフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0370】製造例 65

製造例64の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第7表記載の2 - (3-カルボキシフェニル) - 3-メトキシカルボニル - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0371】製造例 66

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例10 - (1)と同様に処理することにより、第8表記載の2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3-カルボキシ - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 1 (2H) - イソキノリノンを得る。

【0372】製造例 67

製造例66の目的化合物1.0g、ジメチルアミノピリ

ジン26mg及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩448mgを塩化メチレン(20ml)-メタノール(340ml)混液に溶解する。該溶液を室温で10分間攪拌した後、更に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド塩酸塩41mg及びジメチルアミノピリジン26mgを加えて、室温で終夜攪拌する。反応液に水及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製することにより、第9表記載の2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン438mgを得る。

【0373】製造例 68

製造例67の目的化合物200mgに4N塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加え、室温で1時間放置する。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、該溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第9記載の2-アミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン146mgを得る。

【0374】製造例 69

製造例68の目的化合物200mg及びピリジン120mgのテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、氷冷下、アセチルクロリド61.3mgのテトラヒドロフラン(5ml)溶液を滴下し、氷冷下で1時間攪拌後、更に室温で終夜攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加え、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をヘキサン-ジエチルエーテル混液で結晶化することにより、第9表記載の2-アセチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン116mgを得る。

【0375】製造例 70

製造例68の目的化合物200mg及びトリエチルアミン145μlのテトラヒドロフラン(15ml)溶液を-20℃に冷却し、アセチルクロリド61mgのテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加える。該混合物を同温で1時間攪拌した後、室温まで昇温させ、アセチルクロリド122mg及びトリエチルアミン290μlを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、第9表記載の2-ジアセチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン75mgを得る。

【0376】製造例 71

製造例67の目的化合物1.00gをジメチルホルムア

ミド10mlに溶解し、炭酸カリウム382mg、ヨウ化メチル392mgを加え室温で終夜攪拌する。反応液にクロロホルム及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第9表記載の3-メトキシカルボニル-2-(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る(本品は精製することなく、製造例72の出発化合物として用いた)。

【0377】製造例 72

製造例71の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第9表記載の3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0378】製造例 73

製造例67の目的化合物と対応原料化合物とを製造例10-(2)と同様に処理することにより、第9表記載の2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る(本品は精製することなく、製造例74の出発化合物として用いた)。

【0379】製造例 74

製造例73の目的化合物170mgのジオキサン溶液(1ml)に4N塩化水素-ジオキサン溶液10mlを加え、室温で3時間攪拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、水洗、乾燥する。該溶液から溶媒を留去し、残渣をクロマトロン(溶媒;クロロホルム:アセトン=5:1)で精製した後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、第9表記載の2-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0380】製造例 75

製造例74の目的化合物210mgの酢酸エチル溶液(10ml)に、4N塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加え、室温で5時間攪拌する。反応から溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄し、乾燥する。該溶液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、第9表記載の2-(2-アセトキシエチルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0381】製造例 76

(1)参考例51の目的化合物と対応原料化合物を製造例10(1)及び(2)と同様に処理することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-n-ブ

ロピルアミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。(本品は精製することなく、次工程へ供した)(2)本品を製造例24と同様に処理することにより、第9表記載の3-メトキシカルボニル-2-n-プロピルアミノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0382】製造例 77

参考例51の目的化合物と対応原料化合物とを製造例76と同様に処理することにより、第9表記載の2-エチルアミノ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0383】製造例 78

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第9表記載の2-[(1S)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-フェニルエチル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る(本品は精製することなく、製造例79の出発化合物として用いた)。

【0384】製造例 79

製造例78の目的化合物を製造例2と同様に処理することにより、第9表記載の2-[(1S)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0385】製造例 80

参考例75の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第9表記載の2-(1H-1-メチルベンズトリアゾール-6-イル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0386】製造例 81-85

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3-カルボン酸(参考例50の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1もしくは31と同様に処理することにより、第10表記載の下記各化合物を得る。

【0387】6, 7-ジメトキシ-2-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例81)

6, 7-ジメトキシ-2-(3-メトキシ-4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例82)

6, 7-ジメトキシ-2-[4-(2-ヒドロキシエチ

ル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例83)

6, 7-ジメトキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例84)

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例85)(本品は精製することなく、製造例86の出発化合物として用いた)

製造例 86
製造例85の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第10表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-メチルアミノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0388】製造例 87
参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第10表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(シス-(4-メトキシカルボニル)シクロヘキシル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0389】製造例 88

製造例87の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第10表記載の2-(4-カルボキシシクロヘキシル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0390】製造例 89-91

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第10表記載の下記各化合物を得る。

【0391】6, 7-ジメトキシ-2-(2-フリルメチル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例89)

6, 7-ジメトキシ-2-(2, 3-ジメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例90)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例91)

製造例 92

(1)参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例43と同様に処理することにより、第10表記載の

2-(4-アミノフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0392】(2) 本品を製造例9-(3)と同様に処理して、第10表記載の2-(4-アミノフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0393】製造例 93

製造例92-(1)の目的化合物156mgの塩化メチレン溶液(2ml)に氷冷下、トリエチルアミン138μl及びメチルスルホニルクロリド78μlを3回に分けて滴下し、15分間攪拌する。反応液を室温まで昇温し、水及びクロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、第10表記載の6, 7-ジメトキシ-2-{4-[N, N-ビス(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0394】製造例 94

ギ酸34μlの塩化メチレン溶液(2ml)に氷冷下、無水酢酸85μlを滴下し、30分間攪拌する。該溶液に製造例92-(1)の目的化合物312mgの塩化メチレン溶液(1ml)を滴下し、2時間攪拌する。反応液を室温まで昇温し、水及び塩化メチレンを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第10表記載の2-(4-アセチルアミノフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン270mgを得る。

【0395】製造例 95

製造例94の目的化合物260mgのテトラヒドロフラン溶液(3ml)に氷冷下、60%水素化ナトリウム28mgを加えた後、室温で30分間攪拌する。反応液にヨウ化メチル58μlを滴下し、5時間攪拌する。反応に希塩酸及びクロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣にメタノール-2N塩酸(1:1)混液10mlを加え、16時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、メタノールを減圧留去する。得られる水層に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH8に調製後、クロロホルムで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第10表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[4-(メチルアミノ)フェニル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン170mgを得る。

【0396】製造例 96-98

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第10表記載の下記各化合物を得る。

【0397】6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例96)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例97)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例98)

製造例 99

(1) 6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例50の目的化合物)2.4gのメタノール(50ml)溶液及び5.5Nアンモニア-メタノール溶液(50ml)の混合物を、室温にて終夜攪拌する。反応液を減圧下に付し、アンモニアを留去した後、更に溶媒を減圧留去する。残渣をクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。当該残渣に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(30ml)を加え、室温にて終夜攪拌する。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルム抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、第11表記載の3-カルボキシ-6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン1.89gを得る。

【0398】(2) 本品1.50gに2N水酸化ナトリウム水溶液1.8ml及び水20mlを加えて加熱溶解する。室温にて放置し、析出晶をろ取することにより、第8表記載の3-カルボキシ-6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・ナトリウム塩を得る。

【0399】製造例 100

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例99-(1)と同様に処理することにより、第11表記載の3-カルボキシ-6, 7-ジメトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0400】製造例 101-106

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第12表記載の下記各化合物を得る。

【0401】6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例101)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例102)

2-(4-クロロフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例103)

2-(3-クロロフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例104)

2-シクロペンチル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例105)

2-ベンジル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例106)

製造例 107-108

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例43と同様に処理することにより、第12表記載の下記各化合物を得る。

【0402】6, 7-ジメトキシ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例107)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-モルホリノフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例108)

製造例 109-111

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第12表記載の下記各化合物を得る。

【0403】6, 7-ジメトキシ-2-[3-(1-イミダゾリ)プロピル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例109)

6, 7-ジメトキシ-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例110)

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[4-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例111)

製造例 112

(1) 製造例111の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、2-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1

(2H)-イソキノリノンを得る。

【0404】(2) 本品を製造例99-(2)と同様に処理することにより、第12表記載の2-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・ナトリウム塩を得る。

【0405】製造例 113

製造例99-(1)の目的化合物2gをメタノール20mlに懸濁し、室温で濃硫酸5mlを加えた後、8時間加熱還流する。反応液を氷冷下、炭酸カリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム)にて精製することにより、第12表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン1.75gを得る。

【0406】製造例 114

製造例113の目的化合物1.4gのジメチルホルムアミド溶液15mlに4-ピコリルクロリド・塩酸塩588mg及び炭酸カリウム1.13gを加え、50℃で2時間攪拌する。反応終了後、酢酸エチル、水を加え、酢酸エチル抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:アセトン=10:1)にて精製後、残渣を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液1mlを加える。析出物を濾取して、酢酸エチルで洗浄することにより、第12表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(4-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩820mgを得る。

【0407】製造例 115

製造例113の目的化合物1.4gのジメチルホルムアミド溶液15mlに臭化シクロプロピルメチル484mg、炭酸カリウム1.13gを加え50℃で1時間攪拌する。酢酸エチル、水を加え、酢酸エチル抽出後、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:ヘキサン:酢酸エチル=5:5:1)にて精製することにより、第12表記載の2-シクロプロピルメチル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン840mgを得る。

【0408】製造例 116-117

製造例113の目的化合物と対応原料化合物とを製造例114と同様に処理することにより、第12表記載の下記各化合物を得る。

【0409】6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノ

ン・塩酸塩（製造例116）

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-ピリジルメチル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩（製造例117）

製造例 118

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第12表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0410】製造例 119

製造例118の目的化合物1.3g、濃塩酸15ml及びジオキサン15mlの混合物を終夜加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、水及びクロロホルムを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム：アセトン＝50：1）にて精製することにより、第13表記載の6, 7-ジメトキシ-4-(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-1(2H)-イソキノリノン530mgを得る。

【0411】製造例 120

6, 7-ジメトキシ-3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリノ-3-カルボン酸（参考例74の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例46と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[(2-ピリジル)アミノ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0412】製造例 121

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メチルチオフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0413】製造例 122

製造例121の目的化合物200mgのクロロホルム溶液15mlに、室温にてメタクロロ安息香酸164mgのクロロホルム溶液10mlを加え、終夜攪拌する。反応液を5%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、溶媒を留去することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン150mgを得る。

【0414】製造例 123

製造例121の目的化合物200mgのクロロホルム溶

液(15ml)に、室温にて、メタクロロ安息香酸78mgのクロロホルム溶液(10ml)を加え、1時間攪拌する。反応液を5%水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メチルスルフィニルフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン170mgを得る。

【0415】製造例 124

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-2-(テトラヒドロ-4H-1, 4-チアジン-4-イル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0416】製造例 125

製造例124の目的化合物を製造例122と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-2-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-4H-1, 4-チアジン-4-イル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0417】製造例 126

製造例124の目的化合物を製造例123と同様に処理することにより、第14表記載の6, 7-ジメトキシ-2-(1-オキソ-テトラヒドロ-4H-1, 4-チアジン-4-イル)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0418】製造例 127

(1) 2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシ安息香酸（参考例14の目的化合物）10.0g、ザルコシンメチルエステル5.38g及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール4.48gのジメチルホルムアミド溶液(100ml)に氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩5.60g及びトリエチルアミン4.89mlを加えた後、室温で終夜攪拌する。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られる残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、N-メトキシカルボニルメチル-N-メチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシベンゼンカルボキサミド10.1gを得る。

【0419】(2) 本品5.70gのテトラヒドロフラン溶液(130ml)に氷冷下、tert-ブトキシカルリウム2.08gを加えて、室温で30分間攪拌する。反応液に水及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。析出晶をクロロホルム(100ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸4.

70 gを添加した後、2時間還流する。反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製することにより、第15表記載の6，7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-メチル-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン2.46 gを得る。

【0420】製造例 128

製造例127の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第15表記載の3-カルボキシ-6，7-ジメトキシ-2-メチル-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0421】製造例 129

製造例128の目的化合物1.50 g、1，3-ジシクロヘキシルカルボジイミド793 mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール588 mgのジメチルホルムアミド溶液（30 ml）を室温で1時間攪拌した後、モルホリン335 mgを加えて2時間攪拌する。更に50℃で4時間攪拌する。反応混合物に水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテル-酢酸エチルで結晶化することにより、第15表記載の6，7-ジメトキシ-2-メチル-3-モルホリノカルボニル-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン893 mgを得る。

【0422】製造例 130

製造例128の目的化合物1.66 g、1，3-ジシクロヘキシルカルボジイミド960 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール710 mgを塩化メチレン（10 ml）-ジメチルホルムアミド（5 ml）混液に加え、室温で30分間攪拌する。該混合物に4-（2-アミノエチル）イミダゾール850 mg及びトリエチルアミン1.28 mlのジメチルホルムアミド（5 ml）溶液を加えて3時間攪拌した後、更に50℃で7時間攪拌する。反応混合物に水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：ヘキサン＝30：1）にて精製することにより、第15表記載の6，7-ジメトキシ-3-〔2-（4-イミダゾリル）エチルアミノカルボニル〕-2-メチル-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン1.0 gを得る。

【0423】製造例 131

製造例128の目的化合物と対応原料化合物を製造例130と同様に処理することにより、第15表記載の6，7-ジメトキシ-3-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジニルカルボニル〕-2-メチル-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0424】製造例 132

参考例50の目的化合物と対応原料化合物とを製造例39と同様に処理することにより、第15表記載の6，7-ジメトキシ-2-（3-メトキシ-4-アミノフェニル）-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-3-トリメチルシリルメチルオキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0425】製造例 133

6，7-ジエトキシ-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）イソクマリン-3-カルボン酸（参考例54の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第16表記載の6，7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0426】製造例 134-135

6，7-ジエトキシ-3-ヒドロキシ-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-3，4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸（参考例76の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第16表記載の下記各化合物を得る。

【0427】6，7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-2-（4-テトラヒドロピラニル）-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例134）

2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-6，7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例135）

製造例 136

（1）製造例135の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第16表記載の2-（4-アミノフェニル）-6，7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0428】（2）本品を製造例33-（2）と同様に処理することにより、第16表記載の2-（4-アミノフェニル）-6，7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0429】製造例 137

製造例135の目的化合物を製造例71と同様に処理することにより、第16表記載の6，7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-2-〔4-（N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-4-（3，4，5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0430】製造例 138

製造例137の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第16表記載の6，7-ジエトキシ-3

ーメトキシカルボニル-2-[4-(メチルアミノ)フェニル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0431】製造例 139

参考例76の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第16表記載の2-(4-ベンジルオキシフェニル)-6,7-ジエトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0432】製造例 140

製造例139の目的化合物を製造例2と同様に処理することにより、第16表記載の6,7-ジエトキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0433】製造例 141-147

5-置換、6-置換、7-置換又は6,7-ジ置換-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸化合物(参考例58、57、53、52、56、59又は55の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第17表記載の下記各化合物を得る。

【0434】3-メトキシカルボニル-6-メチル-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例141)

6-クロロ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例142)

3-メトキシカルボニル-6,7-メチレンジオキシ-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例143)

7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例144)

8-クロロ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例145)

8-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例146)

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例147)

製造例 148

8-クロロ-3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例78の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第17表記載の2-[4-(tert-ブトキシ

カルボニルアミノ)フェニル]-8-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0435】製造例 149

製造例148の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第17表記載の2-(4-アミノフェニル)-8-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0436】製造例 150

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例77の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第17表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0437】製造例 151

製造例150の目的化合物を製造例8-(1)と同様に処理することにより、第17表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0438】製造例 152

4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例60の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例10-(1)と同様に処理することにより、第18表記載の4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-3-カルボキシ-6,7-ジメトキシ-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0439】製造例 153

製造例152の目的化合物を製造例10-(2)と同様に処理することにより、第18表記載の4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0440】製造例 154-155

製造例152の目的化合物と対応原料化合物とを製造例129と同様に処理することにより、第18表記載の下記各化合物を得る。

【0441】4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-3-カルバモイル-6,7-ジメトキシ-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例154)

4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-(N-メチルカルバモイル)-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例155)

製造例 156-160

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例80の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0442】4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例156)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(4-カルバモイルフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例157)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3-カルバモイルフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例158)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-メトキシカルボニルメチル-1(2H)-イソキノリノン(製造例159)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-エトキシカルボニルメチル-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例160)

製造例 161

製造例159の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-カルボキシメチル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0443】製造例 162-164

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0444】4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例162)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(1-ピロリル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例163)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例164)

製造例 165

製造例164の目的化合物を製造例24と同様に処理す

ることにより、第19表記載の2-(2-アミノエチル)-4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0445】製造例 166

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0446】製造例 167

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例60の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1又は39と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(N-フェニルアミノ)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0447】製造例 168-169

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0448】4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-ニトロフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例168)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-メトキシエチル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例169)

製造例 170

(1) 参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0449】(2) 本品を製造例21と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3-カルボキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0450】製造例 171

製造例170の目的化合物を製造例129と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-{3-[2-(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノカルボニル]フェニル}-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボ

ニル-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0451】製造例 172

製造例171の目的化合物を製造例68と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-[3-(ヒドラジノカルボニル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0452】製造例 173

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-(メトキシカルボニルメトキシ)フェニル]-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0453】製造例 174

製造例173の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-[3-(カルボキシメトキシ)フェニル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0454】製造例 175

製造例174の目的化合物を製造例129と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-[N-(3-モルホリノプロピル)カルバモイルメチルオキシ]フェニル]-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0455】製造例 176

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の2-(3-アミノフェニル)-4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0456】製造例 177

ギ酸3mlに無水酢酸3mlを加え、室温にて4時間攪拌する。当該溶液に製造例176の目的化合物500mgを加え、室温にて終夜攪拌する。更に60℃にて終夜攪拌し、反応終了後、残渣に水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: アセトン=10:1)にて精製することにより、第19表記載の6, 7-ジメトキシ-2-[3-(ホルミルアミノ)フェニル]-4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0457】製造例 178-180

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4又は31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0458】4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル]-1 (2H) -イソキノリノン(製造例178)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-[3-(1-メチルピラゾール-3-イル)フェニル]-1 (2H) -イソキノリノン(製造例179)

4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノン(製造例180)

製造例 181

製造例180の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-(2-ピペラジノエチル)-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0459】製造例 182

参考例60の目的化合物と対応原料化合物とを製造例39と同様に処理した後、製造例43-(2)と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-モルホリノエチル)-1 (2H) -イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0460】製造例 183

参考例60の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第19表記載の2-アミノ-4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0461】製造例 184

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシカルボニル-1 (2H) -イソキノリノンを得る。

【0462】製造例 185

製造例184の目的化合物190mgのジメチルホルムアミド溶液(3ml)にニコチン酸クロリド69mg及びトリエチルアミン0.11mlを加え、室温で終夜攪拌する。更にニコチン酸クロリド69mg及びトリエチルアミン0.11mlを加え終夜攪拌する。反応終了後、酢酸エチル、水を加え、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、第19表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-

2-[3-(ニコチノイルオキシ)プロピル]-1(2H)-イソキノリノン170mgを得る。

【0463】製造例 186-198

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0464】2-n-ブチル-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例186)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-カルバモイルメチル-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例187)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(6-キノリル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例188)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(2-テトラヒドロフルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例189)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-キノリル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例190)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-[(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシ)エチル]-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例191)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-2-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例192)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例193)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシプロピル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例194)

2-(N-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例195)

2-ベンジル-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例196)

4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-

6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ブプロミル-1(2H)-イソキノリノン(製造例197)
2-[3-(6-アミノ)ピリジル]-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例198)

製造例 199-201

参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例46と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0465】2-(4-アミノプロピル)-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例199)

2-(シス-2-アミノ-1-ヘキシル)-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例200)

2-(4-アミノシクロヘキシル)-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例201)

製造例 202

参考例60の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第19表記載の2-(4-アセチルアミノフェニル)-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0466】製造例 203-204

参考例60の目的化合物と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第19表記載の下記各化合物を得る。

【0467】4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-1(2H)-イソキノリノン(製造例203)

2-[(4-ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-4-(3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例204)

製造例 205-206

製造例204の目的化合物550mgを25%臭化水素-酢酸2.5mlに溶解し、室温で15分間攪拌した後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をアセトニトリル3mlに溶解し、2-ブプロモエタノール99mg、炭酸カリウム65mgを加え3時間加熱還流する。反応液を室温まで昇温後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽

出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製することにより、第19表記載の4-（3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル）-6, 7-ジメトキシ-2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル〕-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノンを得る。更に本品をクロロホルム3mlに溶解後、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液50μlを加える。反応液を濃縮後、得られた結晶をジエチルエーテルを加えてろ取することにより、第19表記載の4-（3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル）-6, 7-ジメトキシ-2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル〕-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩を得る（製造例205）。なお、上記反応（製造例204の目的化合物と2-ブプロモエタノールとの反応）の際、副生成物として、第19表記載の2-（4-ベンジルピペラジン-1-イル）-4-（3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル）-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノンを得る（製造例206）。

【0468】製造例 207

製造例193の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第19表記載の2-（4-アミノプロピル）-4-（3-ブプロモ-4, 5-ジメトキシフェニル）-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0469】製造例 208

4-（4-ブプロモ-3, 5-ジメトキシフェニル）-3-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸（参考例81の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-4-（4-ブプロモ-3, 5-ジメトキシフェニル）-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノンを得た後、続いて製造例24と同様に処理することにより、第20表記載の2-（4-アミノフェニル）-4-（4-ブプロモ-3, 5-ジメトキシフェニル）-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0470】製造例 209

4-（3, 5-ジメトキシフェニル）-3-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸（参考例83の目的化合物）と対応原料化合物を製造例4もしくは31と同様に処理することにより、2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-6, 7-ジメトキシ-4-（3, 5-ジメトキシフェニル）-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノンを得た後、続いて製造例24

と同様に処理することにより、第20表記載の2-（4-アミノフェニル）-6, 7-ジメトキシ-4-（3, 5-ジメトキシフェニル）-3-メトキシカルボニル-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0471】製造例 210-211

対応6, 7-ジメトキシ-イソクマリン-3-カルボン酸化合物（参考例61又は63の目的化合物）を製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第20表記載の下記各化合物を得る。

【0472】4-（4-ブプロモ-3, 5-ジメトキシフェニル）-6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-1（2H）-イソキノリノン（製造例210）

6, 7-ジメトキシ-4-（3, 5-ジメトキシフェニル）-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-1（2H）-イソキノリノン（製造例211）

製造例 212

6, 7-ジメトキシ-4-（2, 3, 4-トリメトキシフェニル）イソクマリン-3-カルボン酸（参考例64の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第20表記載の6, 7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-（2, 3, 4-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0473】製造例 213

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸（参考例71の目的化合物）と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第21表記載の7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0474】製造例 214

製造例213の目的化合物を製造例2と同様に処理することにより、第21表記載の7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0475】製造例 215-217

製造例214の目的化合物を製造例3と同様に処理することにより、第21表記載の下記各化合物を得る。

【0476】6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-7-（4-ビリジルメチルオキシ）-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩（製造例215）

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-7-（3-ビリジルメチルオキシ）-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩（製造例216）

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例217)

製造例 218

ピロール-2-カルボン酸38.4mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物53mgをアセトニトリル10mlに溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩66.3mgを加えて室温で30分間攪拌する。当該反応液を、製造例214の目的化合物162mg及び炭酸カリウム48mgのジメチルホルムアミド10ml溶液に加えて室温で30分間攪拌する。水及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、更に、ジエチルエーテルにて再結晶化することにより、第21表記載の6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(2-ピリジルカルボニルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン145mgを得る。

【0477】製造例 219-220

製造例214の目的化合物を製造例7-(1)と同様に処理することにより、第21表記載の下記各化合物を得る。

【0478】6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(2-チエニルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例219)

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-{[(1-メチル-2-メトキシカルボニル)ピロール-4-イル]メチルオキシ}-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例220)

製造例 221

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例73の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第22表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0479】製造例 222

製造例221の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第22表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0480】製造例 223

製造例221の目的化合物を製造例5と同様に処理する

ことにより、第22表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0481】製造例 224

製造例223の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第22表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0482】製造例 225

製造例223の目的化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第22表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0483】製造例 226-227

製造例223の目的化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第22表記載の下記各化合物を得る。

【0484】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例226)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-キノリルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例227)

製造例 228

製造例4の目的化合物を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0485】製造例 229

製造例5の目的化合物を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0486】製造例 230-238

製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6と同様に処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

【0487】2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(tert-ブトキシカルボニルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)

-1(2H)-イソキノリノン(製造例230(1))
 2-(4-アミノフェニル)-7-(カルボキシメチル
 オキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-
 -(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-
 イソキノリノン・塩酸塩(製造例230(2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フ
 ェニル]-7-シクロペンチルオキシ-6-メトキシ-
 3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメ
 トキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例
 231(1))
 2-(4-アミノフェニル)-7-シクロペンチルオキ
 シ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-
 -(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-
 イソキノリノン・塩酸塩(製造例231(2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フ
 ェニル]-7-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチ
 ルオキシ]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-
 4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2
 H)-イソキノリノン(製造例232(1))
 2-(4-アミノフェニル)-7-[2-(N,N-ジ
 メチルアミノ)エチルオキシ]-6-メトキシ-3-メ
 トキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフ
 ェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製
 造例232(2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フ
 ェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-
 -[2-(2-メトキシエチルオキシ)エチルオキシ]-
 -4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2
 H)-イソキノリノン(製造例233(1))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メト
 キシカルボニル-7-[2-(2-メトキシエチルオキ
 シ)エチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシ
 フェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製
 造例233(2))
 7-エトキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボ
 ニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシ
 カルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニ
 ル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例234
 (1))
 2-(4-アミノフェニル)-7-エトキシ-6-メト
 キシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリ
 メトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・
 塩酸塩(製造例234(2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フ
 ェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-
 -(2-メトキシエチルオキシ)-4-(3,4,5-トリ
 メトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン
 (製造例235(1))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メト
 キシカルボニル-7-(2-メトキシエチルオキシ)-

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2
 H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例235(2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フ
 ェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-
 -(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリ
 メトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン
 (製造例236(1))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メト
 キシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-
 4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2
 H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例236
 (2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フ
 ェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-
 -(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリ
 メトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン
 (製造例237(1))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メト
 キシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-
 4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2
 H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例237
 (2))
 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フ
 ェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-
 -(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリ
 メトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン
 (製造例238(1))
 2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メト
 キシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-
 4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2
 H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例238
 (2))

製造例 239

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造
 例6-(1)と同様に処理することにより、第23表記
 載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミ
 ノ)フェニル]-7-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-
 6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,
 4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノ
 リノンを得る。

【0488】(2) 本品を製造例24と同様に処理する
 ことにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニ
 ル)-7-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-6-メト
 キシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリ
 メトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・
 塩酸塩を得る。

【0489】製造例 240-253

製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6と
 同様に処理することにより、第23表記載の下記各化合
 物を得る。

【0490】2-〔4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-フェニルエチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例240(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-フェニルエチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例240(2))
7-ベンゾイルメチルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例241(1))
2-(4-アミノフェニル)-7-ベンゾイルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例241(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ニトロベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン
(製造例242(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ニトロベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例242(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ニトロベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン
(製造例243(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ニトロベンジロキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例243(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-シクロヘキシルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン
(製造例244(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例244(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(メトキシカルボニルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例245(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(メトキシカルボニルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例245(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例246(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,4-ジクロロ
ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボ
ニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1
(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例246
(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ニトロベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン
(製造例247(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ニトロベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例247(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-フェニルベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例248(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-フェニルベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例248(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例249(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-メトキシカルボニルベンジロキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例249(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(2-フルオロベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリン(製造例250(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-(2-フルオロベン
ジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例250(2))
2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(1-ナフチルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例251(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(1-ナフチルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例251(2))
2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ナフチルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例252(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ナフチルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例252(2))
7-アリルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例253(1))

7-アリルオキシ-2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例253(2))

製造例 254

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6-(1)と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0491】m. p. 197-199℃

(2) 本品を製造例21と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-(4-カルボキベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0492】(3) 上記(1)で得た化合物を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0493】製造例 255

(1) 製造例5の目的化合物300mg、2-臭化ピリジン57μl、ヨウ化銅113mg及び炭酸カリウム82mgのジメチルホルムアミド(5ml)懸濁液を80℃にて5時間攪拌する。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加えて、抽出する。抽出液をアンモニア水で洗浄し、更に水洗する。乾燥後、溶媒を留去し、残渣をクロマトロン(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン40mgを得る。

【0494】(2) 本品を製造例24と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0495】製造例 256

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例218と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[(1-メチル-4-ニトロ)ピロール-2-イルカルボニルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0496】(2) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[(1-メチル-4-ニトロ)ピロール-2-イルカルボニルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0497】製造例 257

(1) 製造例5の目的化合物200mgをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、ベンゾイルクロリド40μl、トリエチルアミン48μl及び4-ジメチルアミノピリジン5mgを加えて室温にて終夜攪拌する。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、第23表記載の7-ベンゾイルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0498】(2) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンゾイルオキシ-6-メトキシ-3-

メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0499】製造例 258

(1) 製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例218と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピロリルカルボニルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。(本品は精製することなく、次工程へ供した)

(2) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピロリルカルボニルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0500】製造例 259-268

製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例7と同様に処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

【0501】2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[2-(2-ピリジル)エチルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例259(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[2-(2-ピリジル)エチルオキシ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例259(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(3-チエニルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン(製造例260(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(3-チエニルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例260(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(4-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン(製造例261(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7-(4-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例261

(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-メチルベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例262(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-メチルベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例262(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-[(2-クロロ-5-ニトロ)ベンジルオキシ]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例263(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-[(2-クロロ-5-ニトロ)ベンジルオキシ]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例263(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-7-(3-メトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例264(1))(本品は精製することなく、次工程へ供した)

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-7-(3-メトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例264(2))

7-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例265

(1))(本品は精製することなく、次工程へ供した)

7-(3-アミノベンジルオキシ)-2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例265

(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-シクロペンチルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例266(1))(本品は精製することなく、次

工程へ供した)

2-(4-アミノフェニル)-7-シクロペンチルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)

ーイソキノリノン・塩酸塩（製造例266（2））
2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-7-〔4-（1-tert-ブトキシカルボニル）ピペリジルメチルオキシ〕-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例267（1））

2-（4-アミノフェニル）-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（4-ピペリジルメチルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン・2塩酸塩（製造例267（2））

2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（2-ピペリジノエチルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン（製造例268（1））

2-（4-アミノフェニル）-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（2-ピペリジノエチルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン・2塩酸塩（製造例268（2））

製造例 269

（1）製造例5の目的化合物100mg、トリエチルアミン50mgのクロロホルム10ml溶液を-10℃に冷却し、トリホスゲン49mgのクロロホルム溶液を滴下する。室温まで昇温後、30分間攪拌し、N-メチルピペラジン50mg及びトリエチルアミン17mgのクロロホルム溶液を加え、更に2時間攪拌する。反応終了後、反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、第23表記載の2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（4-メチルピペラジニルカルボニルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン73mgを得る。

【0502】（2）本品を製造例24と同様に処理することにより、第23表記載の2-（4-アミノフェニル）-7-（4-メチルピペラジニルカルボニルオキシ）-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0503】製造例 270

（1）製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例269-（1）と同様に処理することにより、第23表記載の2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-7-ジエチルアミノカルボニルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0504】（2）本品を製造例269-（2）と同様に処理することにより、第23表記載の2-（4-アミノフェニル）-7-ジエチルアミノカルボニルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0505】製造例 271

（1）製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例269-（1）と同様に処理することにより、第23表記載の2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-モルホリノカルボニルオキシ-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。

【0506】（2）本品を製造例269-（2）と同様に処理することにより、第23表記載の2-（4-アミノフェニル）-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-モルホリノカルボニルオキシ-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0507】製造例 272

（1）製造例5の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6-（1）と同様に処理することにより、2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-7-シアノメチル-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノンを得る。m. p. 136-138℃

（2）本品310mg、アジ化ナトリウム156mg、アンモニウムクロリド128mgのジメチルホルムアミド溶液（30ml）を70℃で48時間攪拌した後、水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテル混液で結晶化することにより、第23表記載の2-〔4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（5-テトラゾリルメチルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン178mgを得る。

【0508】（3）本品を製造例6-（2）と同様に処理することにより、第23表記載の2-（4-アミノフェニル）-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-（5-テトラゾリルメチルオキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）-1（2H）-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0509】製造例 273-275

（1）製造例6（1）、236（1）又は237（1）の目的化合物をメタクロロ過安息香酸で処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

【0510】2-〔4-（tert-ブトキシカルボニル

ルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例273(1))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例274(1))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例275(1))

(2) 本品を製造例6-(2)と同様に処理することにより、第23表記載の下記各化合物を得る。

【0511】2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例273(2))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例274(2))

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例275(2))

製造例 276

(1) 製造例245-(1)の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(カルボキシメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。次いで、本品150mgのジメチルホルムアミド溶液(5ml)に氷冷下カルボニルジイミダゾール40mgを加えた後、室温で30分間攪拌する。濃アンモニア水0.5mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応終了後、残渣に水及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて結晶化することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-カルバモイルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン141mgを得る。

【0512】(2) 本品を製造例24と同様に処理する

ことにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-カルバモイルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0513】製造例 277

(1) 製造例249-(1)の目的化合物を製造例21と同様に処理することにより、第23表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。(本品は精製することなく、次工程へ供した)

(2) 本品を製造例24と同様に処理することにより、第23表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0514】製造例 278-279

製造例2の目的化合物と対応原料化合物とを製造例3と同様に処理することにより、第24表記載の下記各化合物を得る。

【0515】6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例278)

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例279)

製造例 280

6-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3-カルボン酸(参考例72の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第25表記載の6-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0516】製造例 281

製造例280の目的化合物を製造例5と同様に処理することにより、第25表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0517】製造例 282-283

製造例280-281の目的化合物を製造例6-(2)

と同様に処理することにより、第25表記載の下記各化合物を得る。

【0518】2-(4-アミノフェニル)-6-ベンジロキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例282)

2-(4-アミノフェニル)-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例283)

製造例 284-291

製造例281の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6と同様に処理することにより、第25表記載の下記各化合物を得る。

【0519】2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-[2-(2-メトキシエチルオキシ)エチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例284(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-[2-(2-メトキシエチルオキシ)エチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例284(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-エトキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例285(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-エトキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例285(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例286(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例286(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例287(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル

-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例287(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例288(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例288(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例289(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例289(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例290(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例290(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-シクロペンチルオキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例291(1))

2-(4-アミノフェニル)-6-シクロペンチルオキシ-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例291(2))

製造例 292

(1) 製造例281の目的化合物と対応原料化合物とを製造例7-(1)と同様に処理することにより、第25表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-[2-(2-ピリジル)エチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0520】(2) 本品を製造例7-(2)と同様に処

理することにより、第25表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メトキシカルボニル-6-[2-(2-ヒリジル)エチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0521】製造例293-294

6,7-ジメトキシ-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例65の目的化合物)又は4-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例62の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第26表記載の下記各化合物を得る。

【0522】6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例293)

4-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノン(製造例294)

製造例295

製造例202の目的化合物を製造例40と同様に処理することにより、第27表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0523】製造例296

4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸(参考例60の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第27表記載の4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(6-1H-インダリル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0524】製造例297

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例75の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第27表記載の2-(1-インドリル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0525】製造例298

製造例67の目的化合物5.60gの塩化メチレン溶液(15ml)に、トリフルオロ酢酸15mlを加え室温で3時間放置する。反応終了後、混合物を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解する。当該抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、更に残渣を酢酸エチルにて結晶化することにより、第27表記載の3-メトキシカ

ルボニル-2-(トリフルオロアセチルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0526】製造例299

4-(3,5-ジブromo-4-メトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例86の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第27表記載の4-(3,5-ジブromo-4-メトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0527】製造例300-308

製造例8(2)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9と同様に処理することにより、第28表記載の下記化合物を得る。

【0528】2-(4-アミノフェニル)-7-(4-アミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例300)

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3,4-メチレンジオキシベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例301)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2,4-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例302)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2,5-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例303)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例304)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,4-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例305)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2,3-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例306)

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-メトキシベンジルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例307)

2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例308)

製造例 309-316

製造例223の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第29表記載の下記各化合物を得る。

【0529】2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例309)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-メチルフェニルスルホニルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例310)

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例311-1)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例311-2)

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例312-1)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例312-2)

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例313-1)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例313-2)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ニトロベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例314)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ニトロベンジルオキシ)-4-(3, 4,

5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例315)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ニトロベンジルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例316)

製造例 317

7-ベンジルオキシ-4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソクマリノ-3-カルボン酸(参考例102の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第30表記載の7-ベンジルオキシ-4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0530】製造例 318

製造例317の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第30表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0531】製造例 319

(1) 製造例317の目的化合物3.66gを1, 4-ジオキサン45mlに溶解し、濃塩酸50ml及びメタノール5mlを加え、90℃で1.5時間攪拌する。氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液200mlを徐々に加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中性とした後、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルにて結晶化することにより、第30表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン2.54gを得る。

【0532】(2) 本品を製造例9-(3)と同様に処理することにより、第30表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0533】製造例 320

製造例319-(1)の目的化合物400mg、4-ピコリルクロリド・塩酸塩120mg及び炭酸カリウム252mgのジメチルホルムアミド15mlの混合物を60℃で3時間攪拌する。水および酢酸エチルを加えて抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルにて結晶化する。得られた結晶をクロロホルム20ml及びメタノール5mlの混合液に溶解

し、4 N塩化水素-酢酸エチル溶液5 mlを加えた後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、第30表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩328 mgを得る。

【0534】製造例 321-323

製造例319-(1)の目的化合物と対応原料化合物を製造例320と同様に処理することにより、第30表記載の下記各化合物を得る。

【0535】2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例321)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例322)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例323)

製造例 324

7-ベンジルオキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸(参考例67の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例1もしくは39と同様に処理することにより、第31表記載の7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0536】製造例 325

製造例324の目的物を製造例2と同様に処理することにより、第31表記載の7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0537】製造例 326-328

製造例325の目的物と対応原料化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第31表記載の下記各化合物を得る。

【0538】3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例326)

3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例327)

3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例328)

製造例329-333

製造例5の目的化合物と対応原料化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第32表記載の下記各化合物を得る。

【0539】2-(4-アミノフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-[(4-メチル)イミダゾール-5-イル-メチルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例329)

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-シクロプロピルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例330-(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-シクロプロピルメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例330-(2))

2-(4-アミノフェニル)-7-[(2-ヒドロキシメチル)ピリジン-6-イル-メチルオキシ]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例331)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジアミノベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・3塩酸塩(製造例332)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・3塩酸塩(製造例333)

製造例 334

3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例75の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第33表記載の2-(4-(2,6-ジオキソ)ピペリジル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0540】製造例 335

8-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例79の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理

することにより、第33表記載の8-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0541】製造例 336

製造例335の目的化合物53mgのクロロホルム4ml溶液を0℃に冷却し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液2mlを加える。0℃で2時間攪拌した後、反応液に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、第33表記載の2-(4-アミノフェニル)-8-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)イソキノリノン20mgを得る。

【0542】製造例 337

製造例336の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第33表記載の2-(4-アミノフェニル)-8-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0543】製造例 338

7-ベンジルオキシ-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソクマリノ-3-カルボン酸(参考例104の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第34表記載の7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0544】製造例 339

製造例338の目的化合物を製造例24と同様に処理することにより、第34表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0545】製造例 340

(1) 製造例338の目的化合物を製造例319-

(1)と同様に処理することにより、第34表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0546】(2) 本品を製造例319-(2)と同様に処理することにより、第34表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0547】製造例 341

7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリノ-3-カルボン酸(参考例73の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、第35表記載の7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0548】製造例 342

製造例341の目的化合物を製造例2と同様に処理することにより、第35表記載の7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0549】製造例 343-347

製造例342の目的化合物と対応原料化合物を製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第35表記載の各化合物を得る。

【0550】3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例343)

3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(4-キノリルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例344)

3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例345)

3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例346)

3-メトキシカルボニル-2-フェニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例347)

製造例 348 対応原料化合物を製造例3と同様に処理することにより、第36表記載の3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-7-(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0551】製造例 349-352

対応原料化合物を製造例9と同様に処理することにより、第37表記載の下記各化合物を得る。

【0552】2-(4-アミノフェニル)-7-(3-ジメチルアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1

(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例349)
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-ピラジニルメチルオキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例350)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例351)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2,5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例352)

製造例 353

7-ベンジルオキシ-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸(参考例105の目的化合物)と対応原料化合物とを製造例4もしくは31と同様に処理することにより、7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。次いで、本品を製造例24と同様に処理することにより、第38表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0553】製造例 354

製造例353の目的化合物を製造例319-(1)と同様に処理することにより、第38表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0554】製造例 355-358

製造例354の目的化合物と対応原料化合物とを製造例320と同様に処理するか、或いは製造例9(1)及び(3)と同様に処理することにより、第38表記載の下記各化合物を得る。

【0555】2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例355)
2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例356)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例357)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例358)

製造例 359-364

製造例340(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例320と同様に処理するか、或いは製造例9

(1)及び(3)と同様に処理することにより、第39表記載の下記各化合物を得る。

【0556】2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例359)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例360)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例361)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例362)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例363)

7-(3-アミノベンジルオキシ)-2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例364)

製造例 365-366

製造例319(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9(1)及び(3)と同様に処理することにより、第40表記載の下記各化合物を得る。

【0557】2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例365)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(2,5-ジメトキシベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例366)

製造例 367

製造例319(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例320と同様に処理することにより、第40表記

載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-7-シアノメチルオキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0558】製造例 368

製造例319(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9(1)及び(3)と同様に処理することにより、第40表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-ブromo-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(1-イソキノリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0559】製造例369

製造例224の目的化合物のクロロホルム懸濁液を氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルを加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥した後、溶媒を留去する。残渣を少量の酢酸エチルに溶解した後、ジエチルエーテルを加えて結晶化することにより、第41表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

製造例370

製造例369の目的化合物を製造例8(2)と同様に処理することにより、第41表記載の2-[4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0560】製造例371-374

製造例223の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6もしくは7と同様に処理することにより、第41表記載の下記各化合物を得る。

【0561】2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・3塩酸塩(製造例371)
2-(4-アミノフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例372)

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例373(1))

2-(4-アミノフェニル)-7-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-

-イソキノリノン・塩酸塩(製造例373(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(3-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例374)

製造例375-376

製造例373(1)または374の目的化合物を製造例21(1)及び製造例6(2)と同様に処理することにより、第41表および第42表記載の下記化合物を得る。

【0562】2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(4-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例375(1))
2-(4-アミノフェニル)-7-(4-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例375(2))

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例376(1))
2-(4-アミノフェニル)-7-(3-カルボキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例376(2))

製造例377-378

製造例375(1)または376(1)の目的化合物と対応原料化合物とを製造例129及び製造例6(2)と同様に処理することにより、第42表記載の下記各化合物を得る。

【0563】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[4-(4-メチルピペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例377)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-[3-(4-メチルピペラジニルカルボニル)ベンジルオキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例378)

製造例379-382

製造例369の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9(1)と同様に処理し、次いで生成物を製造例9

(3)と同様に処理することにより、第42表記載の下記各化合物を得る。

【0564】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-(メチルアミノ)ベンジルオ

キシ〕-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例379)

2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例380)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例381)

2-(4-アミノフェニル)-7-(4-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例382)

製造例383

製造例312(2)の目的化合物を製造例69と同様に処理することにより、第43表記載の2-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0565】製造例384

(1)製造例313(1)の目的化合物を製造例273と同様に処理することにより、第43表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0566】(2)本品を製造例6(2)と同様に処理し、次いで生成物を製造例369と同様に処理することにより、第43表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0567】製造例385~386

製造例325の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6または7と同様に処理することにより、第43表記載の下記各化合物を得る。

【0568】7-(3-アミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例385)

7-(2-ベンゾイミダゾリルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-2-モルホリノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン(製造例386)

製造例387

製造例335の目的化合物を製造例8(1)と同様に処理することにより、第44表記載の2-(4-アミノフ

ェニル)-8-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0569】製造例388-392製造例387の目的化合物を製造例6と同様に処理することにより、第44表記載の下記各化合物を得る。

【0570】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例388)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(3-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例389)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例390)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(2-キノリルメチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例391)

2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-8-(フェニルエチルオキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例392)

製造例393

製造例369の目的化合物を、製造例7と同様に処理することにより、2-(4-アミノフェニル)-7-(4-イミダゾリルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0571】製造例394

製造例382の目的化合物300mgおよびトリエチルアミン0.36mlを塩化メチレン5mlに溶解し、氷冷下、メシルクロリド0.084mlを滴下する。12時間後、反応液を水にあげ、塩化メチレンにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にエタノール5mlおよび濃塩酸1mlを加え、室温にて12時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:アセトン=3:1)で精製することにより7-(4-アミノメチルベンジルオキシ)-2-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン108mgを得る。

【0572】製造例395-398

製造例354の目的化合物と対応原料化合物とを製造例320と同様に処理もしくは製造例9(1)、次いで製

造例9(3)と同様に処理することにより、第45表記載の下記各化合物を得る。

【0573】2-(4-アミノフェニル)-7-(2-ベンズイミダゾリルメチルオキシ)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例395)

2-(4-アミノフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例396)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例397)

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-ピラジリルメチルオキシ-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例398)

製造例 399

製造例319(1)の目的化合物と対応原料化合物を製造例9(1)と同様に処理し、次いで生成物を製造例9(3)と同様に処理することにより、第46表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(4-プロモ-3,5-ジメトキシフェニル)-7-(2-フリルメチルオキシ)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0574】製造例 400

7-ベンジルキオキシ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリル-3-カルボン酸(参考例103の目的物)を製造例4と同様に処理することにより、第46表記載の7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0575】製造例 401

製造例400の目的化合物を製造例6(2)と同様に処理することにより、第46表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0576】製造例 402

製造例400の目的化合物を製造例5と同様に処理することにより、第46表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-

6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0577】製造例 403

製造例402の目的化合物を製造例6(2)と同様に処理することにより、第46表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0578】製造例 404~407

製造例402の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6と同様に処理することにより、第46表記載の下記各化合物を得る。

【0579】2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(4-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例404)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(3-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例405)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例406)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-6-メトキシ-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例407)

製造例 408

7-ベンジルキオキシ-3,4-ジヒドロ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシイソクマリル-3-カルボン酸(参考例106の目的物)を製造例4と同様に処理することにより、第47表記載の7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0580】製造例 409

製造例408の目的化合物を製造例6(2)と同様に処理することにより、第47表記載の2-(4-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0581】製造例 410

製造例408の目的化合物を製造例5と同様に処理することにより、第47表記載の2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-

3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0582】製造例 411

製造例410の目的化合物を製造例6(2)と同様に処理することにより、第47記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩を得る。

【0583】製造例 412~421

製造例410の目的化合物と対応原料化合物とを製造例6または7と同様に処理することにより、第47または48記載の下記各化合物を得る。

【0584】2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例412)
2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(3-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例413)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例414)
2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-キノリルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例415)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(1-イソキノリルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例416)
2-(4-アミノフェニル)-7-(3, 5-ジアミノベンジルオキシ)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・3塩酸塩(製造例417)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(6-ヒドロキシメチル-2-ビリジルメチルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例418)
2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(3-メチルアミノベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例419)

2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノン・塩酸塩(製造例420)
2-(4-アミノフェニル)-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例421)

シ-4-メチルフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩(製造例421)

製造例 422

(1) 製造例311(2)の目的化合物12. 2gをクロロホルム200mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌する。クロロホルム層を分液し、乾燥後濃縮、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取することにより、第49表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン10. 8gを得る。

【0585】(2) 本品2. 00gにエタノール150mlを加え、80℃に加温して結晶を完全に溶解する。2N硫酸3. 53gを滴下し、滴下終了後、反応液を室温にもどし、終夜攪拌する。析出結晶をろ取、冷エタノールにて洗浄することにより、第49表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・硫酸塩2. 12gを得る。

【0586】製造例 423

製造例422(1)の目的化合物2. 00gにエタノール150mlを加え、80℃に加温して結晶を完全に溶解する。メタンスルホン酸0. 48mlを加えた後、室温にもどし、3時間攪拌する。析出結晶をろ取、冷エタノールにて洗浄することにより、第49表記載の2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(4-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2メタンスルホン酸塩2. 65gを得る。

【0587】製造例 424~425

製造例313(2)の目的化合物を製造例422または423と同様に処理することにより、第49表記載の下記各化合物を得る。

【0588】2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・硫酸塩(製造例424)
2-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ビリジルメチルオキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1(2H)-イソキノリノン・2メタンスルホン酸塩(製造例425)

製造例 426
参考例80の目的化合物と対応原料化合物とを製造例9(1)と同様に処理することにより、第50表記載の4-(3-ブロモ-4, 5-ジメトキシフェニル)3-カルボキシ-6, 7-ジメトキシ-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0589】製造例 427

製造例426の目的化合物を、製造例10(2)と同様に処理することにより、第50表記載の4-(3-ブromo-4,5-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0590】製造例 428

(1) 参考例107(5)の目的化合物を、製造例4もしくは製造例31と同様に処理することにより、7-ベンジルオキシ-2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0591】(2) 本品を製造例5および製造例6-(1)と同様に処理することにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノンを得る。

【0592】(3) 本品をクロロホルム5mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液2mlを加え室温で1時間攪拌、生じた懸濁液にメタノール10mlを加えた後、40℃に加温し、3時間攪拌する。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取することにより、第51表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3,4-ジメトキシ-5-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン・2塩酸塩を得る。

【0593】製造例 429

製造例313-(2)の目的化合物1.70gにジオキサン30mlおよび濃塩酸30mlを加え、終夜加熱還

流した後、ジオキサンを留去、2N水酸化ナトリウム水溶液にて中和後酢酸エチルにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(溶媒;クロロホルム:アセトン=3:2)で精製することにより、第51表記載の2-(4-アミノフェニル)-4-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメチルオキシ)-1(2H)-イソキノリノン920mgを得る。

【0594】参考例 1

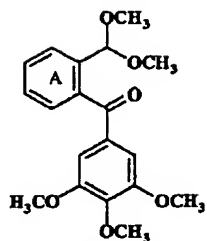
2-ブromo-4,5-ジメトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール74.0gをテトラヒドロフラン400mlに溶解し窒素気流下78℃に冷却する。この溶液にノルマルブチルリチウム191mlをゆっくり滴下し、滴下終了後、15分間攪拌する。この溶液にN,N-ジメチル-3,4,5-トリメトキシベンズアミド61gのテトラヒドロフラン溶液を滴下する。反応温度を-45℃まで徐々に昇温させた後、反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。析出物をジエチルエーテルにてろ取することにより、下記第52表記載の4,5-ジメトキシ-6-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)ベンズアルデヒドジメチルアセタール90.0gを得る。

【0595】参考例 2-8

N,N-ジメチル-3,4,5-トリメトキシベンズアミドと対応ブromoベンズアルデヒドジメチルアセタール化合物とを参考例1と同様に処理することにより、下記第52表記載の化合物を得る。

【0596】

【表76】



第52表

参考例番号	環A	物理恒数等
1		m.p. 146-148℃
2		m.p. 87-89℃
3		m.p. 129-131℃
4		m.p. 121-123℃
5		油状
6		未精製
7		m.p. 230-231℃
8		m.p. 80-82℃

【0597】参考例 9

2-ブロモ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール5.68gをテトラヒドロフラン20mlに溶解後、-60℃に冷却する。この溶液にn-ブチルリチウム12.8mlを30分間かけて滴下する。この溶液に4-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド4.78gのテトラヒドロフラン溶液を30分間かけて滴下する。反応液に酢酸1.06mlを加えた後、水にあげ酢酸エチルにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後溶媒を留去し油状物質としてアルコール体9.02gを得る。このアルコール体をトルエン30mlに溶解し、二酸化マンガン26gを数回に分けて固体のまま加える。

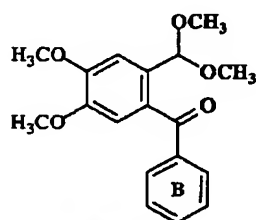
この懸濁液を80℃に加温、5時間後不溶物を濾去し、濾液を濃縮、析出結晶をジイソプロピルエーテルにて濾取することにより、下記第53表記載の2-(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール3.68gを得る。

【0598】参考例 10-13

対応化合物を参考例9と同様に処理することにより、下記第53表記載の化合物を得る。

【0599】

【表77】



第53表

参考例番号	環 B	物理恒数等
9		m.p. 170-172°C
10		油状
11		油状
12		油状
13		油状

【0600】参考例 14

4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)ベンズアルデヒドジメチルアセタール1.0gをアセトン15mlと水0.5mlに加熱溶解し、酸性イオン交換樹脂(IR-120)50mgを加えて室温下、2時間攪拌する。反応終了後、酸性イオン交換樹脂を濾去し、溶媒を留去する。残渣をジオキサン12mlに溶解し、レゾルシノール456mg、酢酸緩衝溶液(pH3.8)12mlを加える。この溶液に亜塩素酸ナトリウム374mgの水溶液をゆっくり滴下し、室温下、終夜攪拌する。反応後濃塩酸を加えてpH1とした後、クロロホルム抽出、クロロホルム層を洗浄、乾燥後溶媒を留去し、析出する結晶をジエチルエーテルにて濾取して、下記第54表記載の4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸810mgを得る。

【0601】参考例 15-26

対応化合物を参考例14と同様に処理することにより、下記第54及び第55表記載の化合物を得る。

【0602】参考例 27

2-ブロモ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒドジメ

チルアセタール14.8gのテトラヒドロフラン50ml溶液を-70°Cに冷却し窒素雰囲気下で、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M)33.4mlを20分間で滴下する。-60°Cで30分間反応させた後、2, 3, 4-トリメトキシベンズアルデヒド10.0gのテトラヒドロフラン30ml溶液を10分間で滴下する。1時間反応させた後、反応液に水、酢酸エチル200mlを加えて酢酸エチル層を分取し、洗浄、乾燥する。この酢酸エチル溶液に酸性イオン交換樹脂(IR-120)7.0gを加えて室温で1時間反応させた後濾過し、酢酸エチルを留去する。得られた生成物にピリジン150ml、1.8N水酸化カリウム水溶液150mlを加え80°Cに加熱し、過マンガン酸カリウム24.1gを数回に分けて固体のまま加える。同温で1時間反応させた後、不溶物をろ別する。ろ液に、氷冷下、濃塩酸200ml、酢酸エチル300mlを加えて酢酸エチル層を分取し、洗浄、乾燥する。酢酸エチルを留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第55表記載の4, 5-ジメトキシ-2-(2, 3, 4-トリメトキシベンゾイル)安息香酸7.72gを得る。

【0603】参考例 28

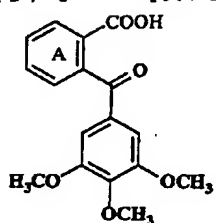
対応化合物を参考例27と同様に処理することにより、

下記第5表記載の4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4

-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸を得る。

【0604】

【表78】

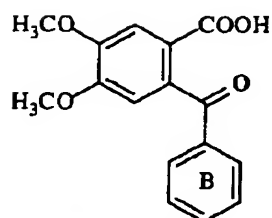


第5表

参考例番号	環A	物理恒数等
14		m.p. 182-184℃
15		m.p. 169-171℃
16		m.p. 197-199℃
17		m.p. 214-216℃
18		m.p. 146-147℃
19		m.p. 93-94℃
20		m.p. 161-162℃
21		m.p. 194-196℃

【0605】

【表79】



第55表

参考例番号	環B	物理恒数等
22		m.p. >230℃
23		m.p. 180-182℃
24		m.p. 189-191℃
25		m.p. 213-216℃
26		油状
27		m.p. 166-168℃
28		m.p. 200-202℃

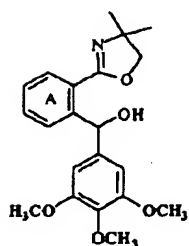
【0606】参考例 29

2-(4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 11.0 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を -50℃ に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M) 36.8 ml を 20 分間で滴下する。-40℃ で 30 分間攪拌させた後、同温で 3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド 10.5 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を 10 分間で滴下する。-30℃ で 1 時間攪拌させた後、反応液に水及び酢酸エチル 200 ml を加えて抽出し、洗浄、乾燥する。酢酸エチルを留去し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第 56 表記載の 2-{2-[ヒドロキシ-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]-4-メトキシフェニル}-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 16.2 g を得る。

【0607】参考例 30
対応化合物を参考例 29 と同様に処理することにより、下記第 56 表記載の 2-[2-ヒドロキシ-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチルフェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンを得る。

【0608】

【表80】



第56表

参考例番号	環 A	物理恒数等
29		m.p. 109-110℃
30		油状

【0609】参考例 31

N-メチル-2-クロロベンズアミド13.0gのテトラヒドロフラン300ml溶液を-70℃に冷却し、sec-ブチルリチウムのシクロヘキサン溶液(1.3M)130mlを20分間で滴下する。-60℃で30分間攪拌させた後、3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド15.0gのテトラヒドロフラン100ml溶液を10分間で滴下する。同温で1時間攪拌させた後反応液に水及び酢酸エチル300mlを加えて抽出し、洗浄、乾燥する。酢酸エチルを留去し、ジエチルエーテル

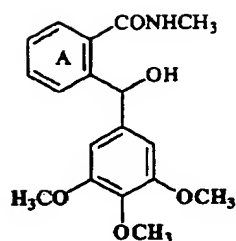
で結晶化することにより、下記第57表記載のN-メチル-2-クロロ-6-[ヒドロキシ-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]ベンズアミド19.2gを得る。

【0610】参考例 32-35

対応化合物を参考例31と同様に処理することにより、下記第57表記載の化合物を得る。

【0611】

【表81】



第57表

参考例番号	環 A	物理恒数等
31		m.p. 185-187℃
32		未精製
33		m.p. 138-140℃
34		m.p. 169-171℃
35		m.p. 148-149℃

【0612】参考例 36

参考例29で得た化合物9. 0gにジオキサン38ml、濃塩酸19mlを加え110℃で1時間反応させる。水及び酢酸エチル150mlを加えて抽出し洗浄、乾燥する。酢酸エチルを留去し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第58表記載の5-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)フタライド6. 14gを得る。

【0613】参考例 37-41

対応化合物を参考例36と同様に処理することにより、下記第58表記載の化合物を得る。

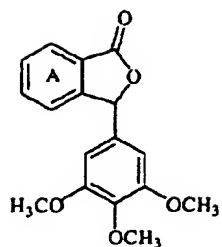
【0614】参考例 42

6-[ヒドロキシ-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)メチル]-2-メトキシメチルオキシ-N-メチルベンズアミド(参考例35の目的化合物)17. 0gに

ジオキサン68ml、濃塩酸17mlを加え100℃で20分間攪拌する。水及び酢酸エチル200mlを加えて酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化する。更に、得られた粗結晶をジメチルホルムアミド90ml、炭酸カリウム3. 35g、臭化ベンジル4. 14gを加え、室温で2時間攪拌する。水及び酢酸エチル200mlを加えて酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第58表記載の7-ベンジロキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)フタライド7. 68gを得る。

【0615】

【表82】



第58表

参考例番号	環 A	物理恒数等
36		m.p. 114-115℃
37		m.p. 126-127℃
38		m.p. 199-201℃
39		m.p. 155-156℃
40		m.p. 107-110℃
41		m.p. 140-141℃
42		m.p. 148-149℃

【0616】参考例 43

参考例36で得られた化合物にピリジン45ml、25%水酸化カリウム水溶液90mlを加え70℃に加温し、過マンガン酸カリウム5.31gを数回に分けて固体のまま加える。同温で1.5時間攪拌させた後、不溶物をろ別する。ろ液に氷冷下、濃塩酸100ml、酢酸エチル300mlを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥する。溶媒を留去し、ジエチルエーテルで結晶化するこ

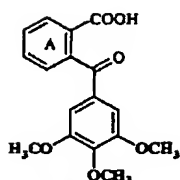
とにより、下記第59表記載の4-メトキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸7.38gを得る。

【0617】参考例 44-49

対応化合物を参考例43と同様に処理することにより、下記第59表記載の化合物を得る。

【0618】

【表83】



第 5 9 表

参考例番号	環 A	物理恒数等
43		m.p. 207-209℃
44		m.p. 169-171℃
45		m.p. 169-171℃
46		m.p. 219-220℃
47		m.p. 182-183℃
48		m.p. 160-162℃
49		m.p. 153-155℃

【0619】参考例 50

4, 5-ジメトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸 5 g のジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に炭酸カリウム 3.72 g、プロモロン酸ジエチル 2.48 ml を加え室温で終夜撹拌する。反応液からジメチルホルムアミドを留去後、クロロホルム及び水を加えて抽出する。抽出液にジオキサン 80 ml、濃塩酸 80 ml を加え 3 時間加熱還流する。反応液を冷却して析出晶をろ取、アセトンで洗浄、乾燥することによ

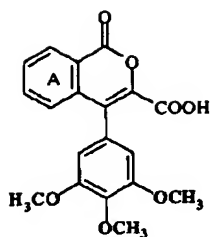
り、下記第 60 表記載の 6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸 2.85 g を得る。

【0620】参考例 51-59

対応原料化合物を参考例 50 と同様に処理することにより、下記第 60 表記載の化合物を得る。

【0621】

【表 84】



第60表

参考例番号	環 A	物理恒数等
50		m.p. >250℃
51		m.p. 237-239℃
52		m.p. 264-266℃
53		m.p. 259-262℃
54		m.p. >250℃
55		m.p. 219-221℃
56		m.p. 234-236℃
57		m.p. >250℃
58		m.p. 233-235℃ (分解)
59		m.p. 245-248℃

【0622】参考例 60

2-(3-ブromo-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシ安息香酸 6 g のジメチルホルムアミド 110 ml 溶液に炭酸カリウム 4.29 g、ブromomalon酸ジエチル 3.71 g を加え、室温で終夜撹拌する。反応液からジメチルホルムアミドを留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液(酢酸エチル層)を洗淨、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にジオキサン 35 ml、濃塩酸 35 ml を加え 5 時間加熱還流する。反応液を冷却後、クロロホルム及び水を加えて抽出する。抽出液(クロロホルム層)を洗淨、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をエーテルより結晶化することによ

り、下記第 61 表記載の 4-(3-ブromo-4, 5-ジメトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸 2.54 g を得る。

【0623】参考例 61-65

対応化合物を参考例 60 と同様に処理することにより、下記第 61 表記載の化合物を得る。

【0624】参考例 66

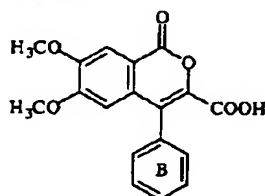
2-(3, 5-ジブromo-4-メトキシベンゾイル)-4, 5-ジメトキシ安息香酸 6.30 g のジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に炭酸カリウム 4.04 g、ブromomalon酸ジメチル 3.43 g を加え室温で終夜撹拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出

液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にジオキサン 30 ml、濃塩酸 30 ml を加え 5 時間加熱還流する。反応液を冷却後、酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を洗浄する。残りの水層を 10% 塩酸で酸性とした後、さらに酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥する。抽出液を合わせて溶媒を留去し、残渣をエーテルより結晶化

することにより、下記第 61 表記載の 4-(3, 5-ジブromo-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジメトキシイソクマリン-3-カルボン酸 1.32 g を得る。

【0625】

【表 85】



第 61 表

参考例番号	環 B	物理恒数等
60		m.p. 260-262°C
61		未精製
62		m.p. 274-277°C
63		m.p. 238-240°C
64		m.p. 215-218°C
65		m.p. 203-205°C
66		m.p. >250°C

【0626】参考例 67

5-ベンジルオキシ-4-メトキシ-2-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸 90 g のジメチルホルムアミド 900 ml 溶液に炭酸カリウム 60.5 g、プロモロン酸ジ-tert-ブチル 64.6 g を加え室温で 3 時間撹拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 500 ml を加え、室温で 5 時間撹拌する。析出晶をろ取し、洗

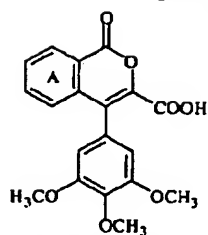
浄、乾燥する。本結晶を酢酸 40 ml 及びジオキサン 80 ml 混液に溶解し、5 時間加熱還流する。析出晶をろ取し、洗浄、乾燥することにより、下記第 62 表記載の 7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソクマリン-3-カルボン酸 70.0 g を得る。

【0627】参考例 68-70

対応化合物を参考例 67 と同様に処理することにより、下記第 62 表記載の化合物を得る。

【0628】

【表86】



第62表

参考例番号	環 A	物理恒数等
67		m.p. >250℃
68		m.p.242-244℃
69		m.p.236-238℃
70		m.p.212-214℃

【0629】参考例 71

参考例67で得た化合物13.9gを2N水酸化ナトリウム水溶液100mlとメタノール100mlの混合溶液に加え、室温で4時間攪拌する。メタノールを留去後、残る水層を10%塩酸でpH=2に調製し、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を、ジエチルエーテルで結晶化することにより、下記第63表記載の7-ベンジルオキシ-3-ヒド

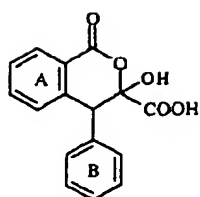
ロキシ-6-メトキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸12.78gを得る。

【0630】参考例 72-86

対応化合物をそれぞれ参考例71と同様に処理することにより、下記第63表記載の化合物を得る。

【0631】

【表87】



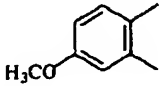
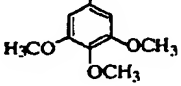
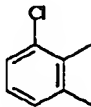
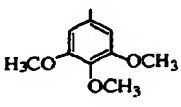
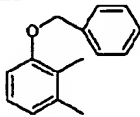
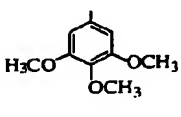
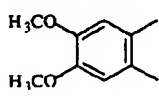
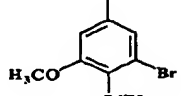
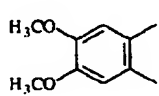
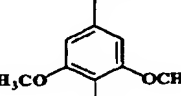
第63表 (その1)

参考例番号	環A	環B	物理恒数等
71			m.p. 160-163℃
72			m.p. 114-116℃
73			m.p. 105-106℃
74			m.p. 207-208℃
75			粉末
76			m.p. >250℃

【0632】

【表88】

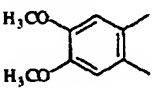
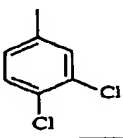
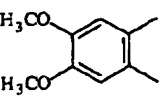
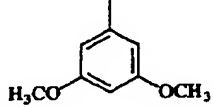
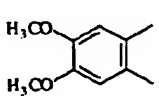
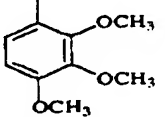
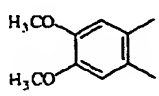
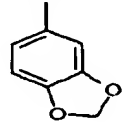
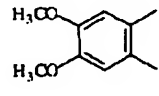
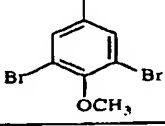
第63表 (その2)

参考例番号	環A	環B	物理恒数等
77			未精製
78			未精製
79			m.p. 118-120℃
80			m.p. 258-260℃
81			粉末

【0633】

【表89】

第63表 (その3)

参考例番号	環A	環B	物理恒数等
82			未精製
83			m.p. 165-168℃
84			未精製
85			未精製
86			未精製

【0634】参考例 87-91

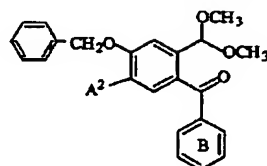
5-ベンジルオキシ-2-ブromo-4-メトキシベンズ

アルデヒドジメチルアセタール又は5-ベンジルオキシ
-2-ブロモベンズアルデヒドジメチルアセタールを参
考例1又は参考例9と同様に処理することにより、下記

第64表記載の各化合物を得る。

【0635】

【表90】



第64表

参考例番号	A ²	環 B	物理恒数等
87	CH ₃ O-		未精製
88	CH ₃ O-		未精製
89	H		未精製
90	H		m.p.134-136℃
91	H		m.p.162-164℃

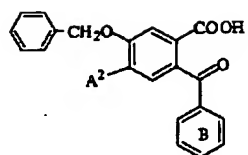
【0636】参考例 92-96

参考例87-91で得られる化合物を参考例14と同様に
に処理することにより、下記第65表記載の化合物を得

る。

【0637】

【表91】



第65表

参考例番号	A ²	環B	物理恒数等
92	CH ₃ O-		m.p.111-112℃
93	CH ₃ O-		m.p.183-184℃
94	H		m.p.179-180℃
95	H		m.p.173-175℃
96	H		m.p.173-175℃

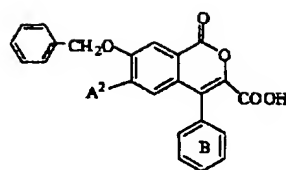
【0638】参考例 97-101

参考例92-96で得られる化合物を参考例67と同様に処理することにより、下記第66表記載の化合物を得

る。

【0639】

【表92】



第66表

参考例番号	A ²	環 B	物理恒数等
97	CH ₃ O-		m.p. > 250℃
98	CH ₃ O-		m.p. > 250℃
99	H		m.p. > 250℃
100	H		m.p. 245-246℃
101	H		m.p. > 250℃

【0640】参考例 102～106

参考例97～101で得られる化合物を参考例71と同様に処理することにより、下記第67表記載の化合物を得る。

【0641】参考例 107

(1) 2-ブロモ-5-ベンジルオキシベンズアルデヒドジメチルアセタール8.14gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、窒素気流下、-78℃に冷却する。この溶液にノルマルブチリチウム16.6mlを滴下し、滴下終了後、10分間攪拌する。この溶液に、N,N-ジメチル-3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシベンズアミド6.50gのテトラヒドロフラン溶液を滴下する。反応溶液を氷冷まで徐々に昇温した後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にかけ、酢酸エチルにて抽出、洗浄、乾燥後、溶媒を留去して2-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシベンゾイル)-5-ベンジルオキシベンズアルデヒドジメチルアセタールの粗体を得る。

【0642】(2) 本品をテトラヒドロフラン80mlに溶解し、2N塩酸20mlを加えて終夜攪拌する。溶媒を留去後、水および酢酸エチルを加えて分液、有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して2-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシベンゾイル)-5-ベンジ

ルオキシベンズアルデヒド5.66gを得る。

【0643】(3) 得られた油状残渣をジオキサン60mlに溶解し、レゾルシノール2.14g、酢酸緩衝液(pH3.8)50mlを加える。この溶液に亜塩素酸ナトリウム1.76gの水溶液を滴下し、室温下、終夜攪拌する。反応溶液に、濃塩酸を加えて、pH1とした後、クロロホルムで抽出、クロロホルム層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して5-ベンジルオキシ-2-(3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシベンゾイル)安息香酸を得る。

【0644】(4) 本品をジメチルホルムアミド30mlに溶解し、氷冷下、炭酸カリウム1.79gおよびブロモロン酸ジ-tert-ブチル3.83gを加えた後、室温で終夜攪拌する。さらに炭酸カリウム1.79gを加えて終夜攪拌した後、水にかけ酢酸エチルにて抽出、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣に4N塩化水素-酢酸エチル溶液35ml加え、終夜攪拌、反応液を濃縮し、ジオキサンにて共沸する。残渣をジオキサン50mlおよび酢酸30mlに溶解し、4時間加熱還流後、濃縮、トルエンにて共沸する。残渣をジメチルホルムアミド50mlに溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン9.3mlおよびメトキシメチルクロリド4.0mlを加え終夜攪拌する。反応液を水にあ

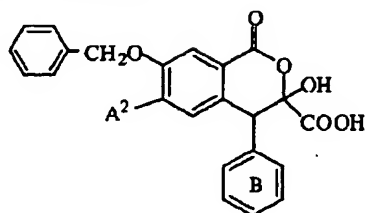
け、酢酸エチルにて抽出、抽出層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル＝5：5：1）で精製することにより7-ベンジルオキシ-4-（3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフェニル）-3-メトキシメトキシカルボニルオキシイソクマリン1.82gを得る。

【0645】（5）本品をテトラヒドロフラン15mlおよびメタノール5mlに溶解し、氷冷下、2N水酸化

ナトリウム水溶液3.39mlを加えた後、濃縮、水および酢酸エチルを加え、分液し、酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して下記第67表記載の7-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-4-（3,4-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフェニル）-3,4-ジヒドロイソクマリン-3-カルボン酸を得る。

【0646】

【表93】



第67表

参考例番号	A ²	環B	物理恒数等
102	CH ₃ O-		m.p.200-204℃ (分解)
103	CH ₃ O-		m.p.144-145℃ (分解)
104	H		m.p.113-115℃
105	H		m.p.146-148℃
106	H		m.p.129-134℃ (分解)
107	H		-

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-コ-ド (参考)
A 6 1 K 31/54	A C V	A 6 1 K 31/54	A C V
C 0 7 D 217/26		C 0 7 D 217/26	
// C 0 7 D 401/04	2 0 7	401/04	2 0 7
	2 0 9		2 0 9
	2 1 1		2 1 1
	2 1 3		2 1 3
	2 1 5		2 1 5
	2 3 1		2 3 1
401/06	2 1 3	401/06	2 1 3
	2 3 3		2 3 3
401/10	2 3 1	401/10	2 3 1
	2 3 9		2 3 9
401/12	2 0 7	401/12	2 0 7
	2 1 3		2 1 3
	2 1 5		2 1 5
	2 3 3		2 3 3
	2 3 5		2 3 5
	2 4 1		2 4 1
	2 5 7		2 5 7
405/04	2 1 7	405/04	2 1 7
405/06	2 1 7	405/06	2 1 7
405/12	2 1 7	405/12	2 1 7
409/12	2 1 7	409/12	2 1 7
413/04	2 1 7	413/04	2 1 7
491/056		491/056	

F タ-ム (参考) 4C034 AN01

4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 CC25
 CC34 CC42 CC47 CC51 CC54
 CC64 CC73 CC81 CC92 DD03
 DD10 DD12 DD14 DD15 EE01
 4C086 AA01 AA02 BA03 BA12 BA13
 BB02 BC17 BC30 BC60 BC62
 BC73 BC88 GA02 GA04 GA07
 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01
 MA04 NA14 ZA36 ZA40 ZA42
 ZA45 ZA59 ZA81 ZC20